

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**CLENI VERONEZE**

**FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS  
EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

**CURITIBA**

**2015**

**CLENI VERONEZE**

**FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS  
EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

**Dissertação apresentada como requisito parcial à  
obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna  
e Ciências da Saúde, do curso de Pós-Graduação  
em Medicina Interna e Ciências da Saúde da  
Universidade Federal do Paraná.**

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Eliane Mara Cesário  
Pereira Maluf**

**Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Fabíola Giordani**

**CURITIBA**

**2015**

Veroneze, Cleni

Frequência de eventos adversos a medicamentos em um hospital universitário / Cleni Veroneze.  
Curitiba, 2015.

92 f.; il.; 30 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Mara Cesário Pereira Maluf

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos.
2. Hospitais Universitários. I. Maluf, Eliane Mara Cesário Pereira. II. Título.

NLM: QV 55




**Ministério da Educação**  
**Universidade Federal do Paraná**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA**  
**= MESTRADO e DOUTORADO =**

---

**PARECER**

Aos dez dias do mês de julho do ano de dois mil e quinze, a banca examinadora constituída pelos Professores Doutores: **Cassyano Januario Correr**, **Dra. Milene Zanoni da Silva Vosgerau**, e **Dra. Eliane Mara Cesário Pereira Maluf**, exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por **Cleni Veroneze**, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, nível Mestrado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: **“ESTUDO DA FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO”**. A Banca examinadora considerou que **Cleni Veroneze**, apresentou trabalho adequado para dissertação e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna** e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da Pós-Graduação.

Curitiba, 10 de julho de 2015.

  
Professor Dr. **Cassyano Januario Correr**

  
Professora Dra. **Milene Zanoni da Silva Vosgerau**

  
Professora Dra. **Eliane Mara Cesário Pereira Maluf**



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA  
- MESTRADO E DOUTORADO



## DECLARAÇÃO

Declaro, para fins curriculares, que **CLENI VERONEZE** apresentou e defendeu, com aprovação pela Banca Examinadora, a Dissertação intitulada: **“ESTUDO DA FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO”**, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, nível Mestrado desta Universidade. Nesta ocasião, foi recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de *Mestre em Medicina Interna*, com a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 10 de julho de 2015.

  
Professor Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive  
Coordenador do Programa



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA  
MESTRADO E DOUTORADO



Ata da Reunião Extraordinária do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde da UFPR realizada nos termos da Resolução da UFPR - Resolução nº 65/09 - CEPE..

Aos dez dias do mês de julho do ano de dois mil e quinze, às oito horas e trinta minutos, no Anfiteatro do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná, em ato público teve início a avaliação da Dissertação de conclusão do Curso de Mestrado do **Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná**, da aluna **Cleni Veroneze**, intitulada: **"ESTUDO DA FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO"**. A sessão foi aberta pelo Professor Dr. Helio Afonso Ghizoni Teive, coordenador do programa, que procedeu a apresentação dos componentes da banca examinadora e da aluna concluinte, que delineou a condução dos trabalhos. A Banca Examinadora foi constituída pelos Professores Professor Dr. **Cassiano Januario Correr**, Dra. **Milene Zanoni da Silva Vosgerau**, e Dra. **Eliane Mara Cesário Pereira Maluf (Orientadora)** e como Suplente Dra. **Raquel Canzi Almada de Souza**. A candidata dispôs de trinta minutos para apresentar o trabalho, seguindo-se a arguição pela Banca Examinadora, em que cada membro dispôs de trinta minutos para arguir, com igual tempo concedido a aluna para defesa. Concluída a arguição, retirou-se a Banca Examinadora para consignação dos conceitos, com lavratura do Parecer Conjunto que considerou o trabalho **aprovado**, sem modificações substanciais na forma e conteúdo, e que foi indicado para publicação nos meios de divulgação científica depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições. E para que tudo constasse, na forma do que se legalmente institui foi a presente ata lavrada por mim Lúcia Lemiszka, assistente administrativa deste programa, e vai assinada pelos componentes da Banca Examinadora para posterior homologação do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná.

Professor Dr. **Cassiano Januario Correr**

Professora Dra. **Milene Zanoni da Silva Vosgerau**

Professora Dra. **Eliane Mara Cesário Pereira Maluf**

*A minha família e aos amigos.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que possibilitaram tornar este trabalho uma realidade:

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciência da Saúde, ao Hospital de Clínicas UFPR, à Unidade de Farmácia Hospitalar, à Assessoria de Planejamento e ao Serviço de Arquivo Médico.

Aos professores, Flávio de Queiroz Telles Filho e Renato Tambara Filho, pelo apoio e incentivo.

Aos amigos e colaboradores, Denise Jorge Munhoz da Rocha, Keila Elaine Pereira de Godoi, Talitta Tauscheck, Lucas Miyake Okumura e Patrícia Carvalho Baruel, pela disponibilidade, dedicação, parceria e auxílio na coleta de dados.

Às contribuições dos farmacêuticos Antônio E. M. Mendes, Inajara Rotta, Izelândia Veroneze, Maria Luiza Drechsel Fávero, Rosa Camila Luccheta e em especial a Renata Cristiane dos Reis.

À médica Marilise Borges Brandão pela colaboração.

À Antônia Schwinden e Léia Rachel Castelar, pelas contribuições na revisão da escrita e adequações normativas.

Aos colegas de trabalho, Lucinéia Martins e Márcio José Bolino, pelo carinho.

Às minhas orientadoras, Eliane Mara Cesário Pereira Maluf e Fabíola Giordani, pela disponibilidade, pelos ensinamentos e por terem me guiado nessa jornada.

À minha família e aos meus amigos, pela compreensão do meu distanciamento.

À minha mãe e ao meu pai (em memória) pelos ensinamentos de vida.

Aos meus irmãos pelo incentivo.

À minha filha pela paciência, compreensão, apoio e carinho dedicados.



## RESUMO

**Introdução:** Os eventos adversos a medicamentos (EAM), definidos como danos ocasionados pelo uso do medicamento, ocorrem com alta frequência e contribuem para o aumento do sofrimento dos pacientes. Sua ocorrência está relacionada a vários fatores, sendo os principais associados aos profissionais de saúde, estrutura, método, materiais e produtos utilizados. **Objetivo:** identificar a frequência dos eventos adversos a medicamentos que ocasionaram a hospitalização e os ocorridos durante a internação, categorizá-los quanto à causalidade e ao grau de dano causado, com o intuito de conhecer o impacto negativo do cuidado prestado e oferecer elementos para modificação do resultado, em benefício dos pacientes. **Método:** Foi realizado um estudo transversal, com coleta de dados retrospectivos, em 192 prontuários de pacientes adultos, hospitalizados em 2011. Foram excluídos os internamentos por tempo inferior a 48 horas, e os ocorridos em unidades obstétricas e oncológicas. A lista de rastreadores proposta pelo "*Institute for Healthcare Improvement*", compostos por elementos que podem indicar a presença de eventos adversos a medicamentos, com base em resultados de alguns exames laboratoriais alterados, medicamentos utilizados para neutralizar ou tratar eventos adversos, interrupção inesperada do tratamento e (ou) aumento do nível de cuidado do paciente, foi utilizada como estratégia de sinalização dos eventos adversos a medicamentos, após adaptação a realidade local. Inicialmente, a identificação da presença dos rastreadores foi realizada por acadêmicos. Os prontuários com rastreadores foram, então, revisados pelo pesquisador, para a constatação da ocorrência do evento adverso a medicamento e classificação. Posteriormente, os casos caracterizados como eventos adversos a medicamentos foram discutidos por comissão multiprofissional, composta por médico, enfermeiro e farmacêutico, para a confirmação do EAM e classificação quanto à causalidade e criticidade. **Resultados:** Entre os 192 pacientes, tiveram a admissão motivada por EAM cinco casos e 28 desenvolveram EAM durante a hospitalização. Cada paciente foi acometido somente por um EAM e os pacientes admitidos por EAM não apresentaram outro EAM durante a hospitalização. Todos os casos de EAM que determinaram a admissão dos pacientes foram relacionados a problemas hemorrágicos imputados a analgésicos e antitrombóticos. Durante a hospitalização a maior parte dos EAM foi de baixa gravidade e causaram danos temporários, entre os EAM mais frequentes foram encontradas; náuseas e (ou) vômito, rash e hipoglicemia. Nestes, as principais classes de medicamentos relacionados aos eventos foram os analgésicos e os antibacterianos. Foi observada associação positiva entre estar hospitalizado em UTI e maior frequência de evento adverso a medicamento. Os rastreadores encontrados com maior frequência foram sedação excessiva, hipotensão (46 /192 prontuários) e uso de antiemético com presença de náusea e vômito (44/192 prontuários). O maior número de eventos adversos a medicamentos (11) foi identificado pelo critério de rastreamento suspensão abrupta de medicamentos. **Conclusões:** A frequência total de EAM foi 17,2%. Destes, 2,6% motivaram a entrada dos pacientes ao Hospital, nestes casos (5) a causalidade foi provável em 60% e possível em 40%. A taxa de EAM que ocorreram durante a internação foi de 14,6%, e foram classificados quanto à causalidade, como possível em 50%, provável 46,3% e definida 3,6%. Nestes, 96,3% dos pacientes tiveram a necessidade de intervenção e houve dano temporário e em 3% (1) o evento contribuiu ou resultou na morte do paciente.

**Palavras-chave:** Evento adverso. Medicamento. Hospital.

## ABSTRACT

**Introduction:** Adverse drug events (ADEs), defined as damage caused by the use of the drug, occur with high frequency and contribute to increasing the suffering of patients. Its occurrence is related to several factors, the main ones being associated with health professionals, structure, method, materials and products used. **Objective:** To identify the frequency of adverse drug events that caused the hospitalization and those occurring during hospitalization, categorizes them according to causality and degree of damage, in order to meet the negative impact of the care provided and provide elements for changing the outcome for the benefit of patients. **Methods:** A cross-sectional study, with retrospective data collection, in 192 records of adult patients hospitalized in 2011 were excluded from the admissions for less than 48 hours, and occurred in obstetric and oncological units. The trackers list proposed by the "Institute for Healthcare Improvement", composed of elements that can indicate the presence of adverse drug events, based on results of some abnormal laboratory tests, medications used to treat or neutralize adverse events, unexpected interruption of treatment and (or) increasing the level of patient care was used as a signaling strategy for adverse drug events after adaptation to local conditions. Initially, the identification of the presence of the tracers was performed by scholars. The charts with trackers were then reviewed by the researcher, for establishing the occurrence of an adverse event and drug classification. Subsequently, cases characterized as adverse drug events have been discussed by multidisciplinary committee, composed of physicians, nurses and pharmacist to confirm the ADE and classification as causality and criticality. **Results:** Among the 192 patients, had the admission motivated by ADE five cases and 28 developed ADE during hospitalization. Each patient was affected only by an ADE and patients admitted with ADE showed no other ADE during hospitalization. All cases of ADE that determined the admission of patients were related to bleeding problems attributed to analgesics and antithrombotic. During hospitalization most ADE gravity was low and temporary damage caused among the most frequent ADE have been found; nausea and (or) vomiting, rash and hypoglycemia. In these major classes of events were related to drug analgesic and antibacterial. There was a positive association between being hospitalized in ICU and higher frequency of adverse drug event. Trackers found most often were excessive sedation, hypotension (46/192 records) and use of antiemetic with the presence of nausea and vomiting (44/192 records). The greatest number of adverse drug events (11) was identified by screening criteria abrupt discontinuation of medication. **Conclusions:** The overall frequency of MI was 17.2%. Of these, 2.6% led to the input of the Hospital patients in these cases (5) the probable causal was possible in 60% and 40%. The ADE rate that occurred during the hospital stay was 14.6%, and were classified according to causality as possible in 50%, 46.3% and likely set 3.6%. 96.3% of these patients had the intervention and damage was temporary and 3% (1) contributed event or resulted in death of the patient

**Keywords:** Adverse event. Drug. Hospital.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	POPULAÇÃO E SELEÇÃO DA AMOSTRA, HOSPITAL DE ENSINO - 2011 .....	38
FIGURA 2 -	ETAPAS PARA OBTENÇÃO DOS DADOS DA PESQUISA .....	43
FIGURA 3 -	INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS POR 1000 PACIENTES-DIA, SEGUNDO OS MESES DO ANO, NOS CASOS INTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO - 2011 .....	53
FIGURA 4 -	DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS, SEGUNDO OS MESES DO ANO, NOS CASOS INTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO - 2011 .....	54

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - ESTUDOS RELEVANTES SOBRE EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTOS, IDENTIFICADOS POR REVISÃO DE PRONTUÁRIO .....	21
QUADRO 2 - CLASSIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS, SEGUNDO A FREQUÊNCIA .....	25
QUADRO 3 - LISTA DE RASTREADORES PROPOSTA PELO IHI 2009 .....	40
QUADRO 4 - LISTA DE RASTREADORES PROPOSTA PELO IHI 2009 E RESULTADO APÓS ADAPTAÇÃO LOCAL.....	49

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - VARIÁVEIS ESTUDADAS RELACIONADAS AOS PACIENTES, SEGUNDO A FREQUÊNCIA, HOSPITAL DE ENSINO – 2011.....	50
TABELA 2 - VARIÁVEIS ESTUDADAS RELACIONADAS À INTERNAÇÃO, SEGUNDO A FREQUÊNCIA, HOSPITAL DE ENSINO, 2011.....	51
TABELA 3 - FREQUÊNCIA DE RASTREADORES, SEGUNDO A AUSÊNCIA OU PRESENÇA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS, HOSPITAL DE ENSINO – 2011.....	52
TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DE EVENTOS ADVERSOS E PACIENTES COM EVENTOS ADVERSOS, SEGUNDO A ORIGEM INTRA E EXTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO – 2011.....	53
TABELA 5 - CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS, SEGUNDO A CONSEQUÊNCIA AO PACIENTE, NOS CASOS INTRA E EXTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO – 2011.....	56
TABELA 6 - CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS, SEGUNDO A CAUSALIDADE, NOS CASOS INTRA E EXTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO – 2011.....	56
TABELA 7- CLASSES DOS MEDICAMENTOS RELACIONADOS A EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS, DE ACORDO COM O SEGUNDO NÍVEL DA CLASSIFICAÇÃO <i>ANATOMICAL THERAPEUTIC CHEMICAL</i> (ATC), NOS CASOS INTRA E EXTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO – 2011.....	57

TABELA 8 - DESCRIÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS, SEGUNDO A FREQUÊNCIA E MEDICAMENTO ATRIBUÍDO, NOS CASOS INTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO – 2011.....	58
TABELA 9 - DESCRIÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS, SEGUNDO A FREQUÊNCIA E MEDICAMENTO ATRIBUÍDO, NOS CASOS EXTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO – 2011.....	58
TABELA 10 -DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS, SEGUNDO A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO, NOS CASOS INTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO – 2011.....	59
TABELA 11 -RESULTADOS DA ANÁLISE BIVARIADA E MULTIVARIADA, <i>ODDS RATIO</i> (OR), INTERVALO DE CONFIANÇA 95% (IC 95%) E VALOR DE P, SEGUNDO A OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS INTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO – 2011.....	60
TABELA 12 -CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES EM RELAÇÃO A RASTREADOR AUSENTE E RASTREADOR PRESENTE SEM EAM, HOSPITAL DE ENSINO – 2011.....	61

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AAS	- Ácido Acetilsalicílico
ATC	- Anatomical Therapeutical Chemical
CID	- Classificação Internacional de Doenças
EA	- Evento adverso
EAM	- Evento adverso a medicamento
GTT	- Global Trigger Tool
IHI	- Institute for Healthcare Improvement
NCC MERP	- The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
OMS	- Organização Mundial de Saúde
ONA	- Organização Nacional de Acreditação
OPAS	- Organização Pan Americana de Saúde
P	- Página
RAM	- Reação Adversa a Medicamento
RNI	- Razão normalizada internacional
SIH	- Sistema Informatizado Hospitalar
SUS	- Sistema Único de Saúde
TTPA	- Tempo de tromboplastina parcialmente ativada
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
UMC	- Uppsala Monitoring Centre
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva
WHO	- World Health Organization

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	14
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	17
2.1	CRONOLOGIAS DE ALGUNS MARCOS HISTÓRICOS	17
2.2	DIMENSÃO DO PROBLEMA	19
2.3	ALGUNS ESTUDOS COM BASE NA REVISÃO DE PRONTUÁRIO	21
2.4	TERMOS E CONCEITOS ADOTADOS	22
2.5	CLASSIFICAÇÕES DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTO	23
2.5.1	Classificação das reações adversas a medicamentos quanto à frequência	25
2.5.2	Classificação das reações adversas a medicamento quanto à gravidade	26
2.5.3	Classificação das reações adversas a medicamentos quanto à causalidade	26
2.6	ERROS DE MEDICAÇÃO	27
2.7	FATORES QUE CONTRIBUEM PARA O AUMENTO DO RISCO DA OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS	29
2.7.1	Fatores relacionados ao medicamento	29
2.7.1.1	Qualidade dos medicamentos	29
2.7.1.2	Medicamentos novos	29
2.7.2	Fatores relacionados aos pacientes	30
2.7.2.1	Idade	30
2.7.2.2	Gêneros	31
2.7.2.3	Associações de medicamentos	31
2.7.2.4	Comorbidades	31
2.7.2.5	Fatores farmacogenéticos	32
2.8	ESTRATÉGIAS PARA A IDENTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTO	32
2.9	METODOLOGIA PROPOSTA PELO <i>INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT</i> PARA IDENTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS	34
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	36
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL	36
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36



<b>4</b>	<b>MÉTODO</b>	37
4.1	DESENHO DO ESTUDO	37
4.2	POPULAÇÃO ESTUDADA E AMOSTRA	37
4.3	ETAPA PRELIMINAR PARA ADAPTAÇÃO DOS RASTREADORES AO LOCAL DA PESQUISA	39
4.4	OBTENÇÕES DOS DADOS DA PESQUISA	40
4.4.1	Identificação da presença de rastreadores e outros dados	40
4.4.2	Pesquisa dos eventos adversos a medicamentos	41
4.4.3	Confirmação do evento adverso a medicamento	42
4.5	TREINAMENTOS DOS COLABORADORES	43
4.6	CONTROLE DE QUALIDADE DOS DADOS COLETADOS	44
4.7	LOCAL DA PESQUISA	46
4.8	ANÁLISE DOS DADOS	45
4.9	ASPECTOS ÉTICOS	47
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	48
5.1	ADAPTAÇÃO DOS RASTREADORES AO LOCAL DA PESQUISA	48
5.2	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA	49
5.3	DESEMPENHO DOS RASTREADORES E OS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS	51
5.4	CONTROLE DE QUALIDADE DOS DADOS	60
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	62
6.1	RESULTADOS DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS	62
6.1.1	Eventos adversos a medicamentos ocorridos durante a permanência no Hospital	62
6.1.2	Admissões por eventos adversos a medicamentos acometidos extra-hospitalar	64
6.2	DESEMPENHO DOS RASTREADORES	65
6.3	MECANISMO UTILIZADO PARA A DETECÇÃO DE EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO	66
6.4	INCIDENTES COM DANO RESULTANTE DO ATENDIMENTO INTEGRAL AO PACIENTE	67
6.5	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	68
6.6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	71

<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>72</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>79</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>89</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos representam a estratégia terapêutica mais utilizada nos cuidados da saúde e contribuem diretamente para o alívio do sofrimento e a melhoria da expectativa de vida da população, porém seu uso pode oferecer riscos relevantes. Os eventos adversos a medicamentos (EAM) constituem o segundo maior número de incidentes ocorridos em hospitais (MENDES *et al.*, 2005).

Os eventos adversos são descritos como "lesões não intencionais causadas pelo cuidado e não pela evolução natural da doença de base" (VINCENT; NEALE; WOLOSHYNOWYCH, 2001; BAKER *et al.*, 2004, MENDES, 2007, p.9). Sua ocorrência pode ser atribuída a vários fatores, sendo os principais relacionados aos profissionais de saúde, à estrutura, ao método, aos equipamentos, materiais e produtos utilizados. Dentro dessa perspectiva, para a avaliação dos perigos do uso do medicamento não deve ser considerado somente o fato de o próprio medicamento conter riscos inerentes a sua natureza e a interação com os mecanismos fisiológicos, mas também todas as etapas implicadas até o seu uso.

O reconhecimento de que ocorrem inúmeros erros provenientes da forma que a assistência à saúde é prestada tem propiciado muitas reflexões e ações para tratar esta questão. A publicação do livro "*To Err is Human: Building a Safer Health System*", em 2000, chamou a atenção para a extensão do problema, pois aponta as questões envolvendo a segurança do paciente como responsáveis por cerca de 44.000 a 98.000 mortes por ano, nos EUA (KOHN; CORRIGAN; DONALDSON, 2000).

Em 2004, a Organização Mundial da Saúde (OMS), propôs a Aliança Mundial de Segurança do Paciente (WHO, 2004), demonstrando sua preocupação e a disposição para atuar sobre esta causa. Entre as ações propostas pela Organização Mundial da Saúde estão seis metas mundiais sobre os temas mais relevantes, sendo uma delas, destinada especificamente a melhorar o cuidado relacionado aos medicamentos de alta vigilância, por apresentarem maior risco potencial à segurança do paciente. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) já havia criado em 2002 o projeto Hospital Sentinela, com a implementação de gerências de risco, para a notificação de eventos adversos e queixas técnicas advindos de produtos pós-comercialização, estruturando, dessa forma, um mecanismo para tratar parte da questão (DIAS, 2008). Posteriormente, utilizou de outras estratégias, culminando em

2013 com a publicação de legislações específicas sobre segurança do paciente (ANVISA, 2013).

Os medicamentos são recursos medicinais complexos e requerem cuidados especiais para o seu uso seguro. Essa preocupação inicia-se desde o momento da sua concepção. Nessa óptica, dentro do processo de desenvolvimento de um novo fármaco, as avaliações de segurança ocorrem em várias etapas, desde a pré-clínica e principalmente nas fases clínicas do estudo. Tendo em vista que nos estudos clínicos os medicamentos são testados em um número limitado de sujeitos, com critérios para utilização bem definidos, é possível que após a disponibilização do produto comercialmente algumas reações novas e imprevistas venham a ser identificadas (DIAS, 2008). Considerando essa perspectiva, a segurança no uso dos medicamentos é construída pelas informações acumuladas ao longo dos anos, por meio das reações adversas relatadas nos estudos pré-comercialização, e principalmente após a ampliação do uso dos medicamentos para a população (pós-comercialização). Essa prática é reconhecida como Farmacovigilância.

A partir da adoção, em 2002, pela OMS, de um conceito mais amplo para a Farmacovigilância, incluindo qualquer problema relacionado a medicamentos, não apenas os efeitos adversos, mas também outros aspectos passaram a ser considerados, dentre eles os efeitos relacionados à qualidade dos medicamentos, o uso não aprovado, as interações entre medicamentos e alimentos, as intoxicações, o uso abusivo e os erros de medicação (WHO, 2002).

A identificação dos problemas foco da Farmacovigilância inclui potencialidade de risco, aspecto fundamental para aprofundar o conhecimento sobre os medicamentos. Entretanto, conhecer o grau de prejuízo que os medicamentos objetivamente ocasionam nos pacientes pode ser melhor retratado por estudos sobre o conhecimento de eventos adversos a medicamento.

Um estudo de revisão sistemática indica valores entre 1,6% a 41,4% (CANO; ROZENFELD, 2009), para a incidência de eventos adversos a medicamentos. Essa amplitude de valores pode não estar relacionada ao número de eventos em si, mas sim aos mecanismos de obtenção destes dados (CANO; ROZENFELD, 2009) e às definições para caracterização da terminologia (RISSATO; ROMANO-LIEBER; LIEBER, 2008; CANO; ROZENFELD, 2009).

A metodologia mais conhecida para a sinalização de eventos adversos a medicamentos, advindos da assistência à saúde, são as notificações voluntárias dos

profissionais de saúde. No entanto, a dependência da cultura e da motivação para a notificação espontânea pode oscilar ao longo do tempo (DIAS, 2008) e gerar subnotificação (OPAS, 2005a; GRIFFIN; RESAR, 2009). Os resultados mais expressivos (MARTINS; GIORDANI; ROZENFELD, 2014) são obtidos por monitoramento prospectivo, porém são mais complexos, onerosos, usados geralmente para a observação de eventos adversos sobre alguns aspectos de interesse pontual (DIAS, 2008).

A revisão dos dados registrados dos pacientes tem se apresentado como uma alternativa, para a verificação da ocorrência de eventos adversos a medicamentos, com melhores resultados que as notificações voluntárias e menos dispendiosas quando comparadas ao monitoramento intensivo. Em um estudo de revisão sistemática que analisou pesquisas que utilizaram este sistema de busca, a prevalência de eventos adversos encontrada foi de 8,5% (3,5% – 19,6%) (SOUZA, 2013).

Nesse contexto, uma metodologia para mensurar eventos adversos foi apresentada pelo "*IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events*" (GRIFFIN; RESAR, 2009). Essa metodologia utiliza rastreadores para revisão de prontuários, descreve detalhadamente como a estratégia deve ser aplicada para obtenção dos dados, classificação e cálculo dos resultados, contribuindo, dessa forma, para a diminuição da variabilidade entre os estudos, possibilitando a comparação dos resultados

O presente trabalho propõe a aplicação da metodologia descrita pelo *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) (GRIFFIN; RESAR, 2009), para identificar a ocorrência de eventos adversos a medicamento na Instituição pesquisada.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 CRONOLOGIAS DE ALGUNS MARCOS HISTÓRICOS

O risco decorrente do uso dos medicamentos é conhecido de longa data, desde o século IX a VIII-VII a.C.. Homero descreveu em *Ilíada* que alguns medicamentos, quando misturados, podem tornar-se mortais. Em *Odisseia* relatou o uso de um produto de ação psicotrópica e citou os resultados antagônicos de benefício e malefício de remédios (MENEZES, 2014; CASTRO; BEVILAQUA, 2014).

Alguns problemas identificados na prática atual já foram citados por Galeno entre os anos 129 a 200, quando este chamava a atenção para "os riscos da prescrição obscura e mal escrita" (MENEZES, 2014; CASTRO; BEVILAQUA, 2014).

A qualidade dos produtos era motivo de preocupação no século IX, quando autoridades árabes atribuíram ao "*muhtasib*", guardião público da moral e dos costumes, a tarefa de verificar a qualidade dos medicamentos preparados (MENEZES, 2014; CASTRO; BEVILAQUA, 2014).

Os efeitos secundários e as preocupações com a dose e as interações medicamentosas datam do século XII. Nos hospitais mulçumanos da Espanha eram utilizados formulários de medicamentos, considerando a preocupação com os efeitos colaterais e adicionais quando os medicamentos eram administrados concomitantemente (MENEZES, 2014).

A primeira vez em que um medicamento foi proibido para consumo, devido a sua toxicidade, foi no século XVII, na França. O antimônio, que supostamente havia curado Luís XIV de febre tifoide, teve seu uso proibido (MENEZES, 2014; CASTRO; BEVILAQUA, 2014).

Em 1785, William Withering descreve o primeiro estudo conhecido contendo um relato de reação adversa a medicamento:

A dedaleira quando administrada em altas e repetidas doses ocasiona enfermidades, vômitos, purgação, vertigem, visões confusas de objetos aparecendo verdes ou amarelas, aumento da secreção da urina, pulso lento com 35 por minuto, calafrios, convulsões, síncope, morte (MENEZES, 2014; CASTRO; BEVILAQUA, 2014).

Nos EUA as primeiras normas de controle de qualidade para medicamentos foram definidas em 1848, após identificarem adulteração do quinino importada pelo exército (CASTRO; BEVILAQUA, 2014).

Em 1880, McKendrik e colaboradores levantaram a ocorrência de mortes durante a anestesia com clorofórmio. Em 1937, após utilização de elixir de sulfanilamida, contendo o excipiente dietilenoglicol, 107 pessoas morreram. Nesse mesmo ano, foi proibida nos EUA a comercialização de medicamentos cuja segurança não estivesse suficientemente documentada (CASTRO; BEVILAQUA, 2014).

Louis Lewis publicou em 1881 o livro "*Nebenwirkungen der Arzneimittel: Pharmakologisch-Klinisches Handbuch*" sobre os efeitos indesejáveis dos medicamentos (LEWIN, 1893) e em 1952 Myler publicou "*Side Effects of Drugs*" o primeiro livro dedicado inteiramente a reações adversas (CASTRO; BEVILAQUA, 2014).

Em 1961, o uso do medicamento talidomida, considerado seguro inicialmente, resultou no nascimento de cerca de 10 mil crianças com malformações congênitas (CASTRO; BEVILAQUA, 2014). Após essa tragédia, na 17.<sup>a</sup> Assembleia Mundial da Saúde em 1963, foi adotada uma resolução que reiterou a necessidade de ações para a propagação rápida de informações sobre reações adversas a medicamentos (WHO, 2002). O projeto piloto para Monitorização Internacional de Medicamentos da OMS - Uppsala foi criado em 1968 tornando-se posteriormente permanente (WHO, 2002).

*The Uppsala Monitoring Centre* (UMC) é uma fundação independente e um centro de serviços internacionais de pesquisa científica. Tem como prioridades a segurança dos pacientes e o uso seguro e eficaz dos medicamentos em todas as partes do mundo (WHO, 2002). Atualmente conta com mais de 100 países membros que contribuem com notificações de farmacovigilância; até junho de 2013 seu banco de dados continha mais de 8 milhões de notificações (WHO, 2013). O Brasil iniciou sua participação em 2001 (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011, p.17).

No Brasil, algumas iniciativas isoladas relacionadas à preocupação com as reações adversas foram observadas a partir de 1970 e durante as décadas seguintes. Em 1999 foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e com ela a Unidade de Farmacovigilância, que seria responsável pelo planejamento, pela coordenação e supervisão do processo de formulação e desenvolvimento de diretrizes e normas técnicas sobre o uso e a vigilância de medicamentos (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011, p.17).

O Projeto Hospital Sentinela foi criado em 2002 para estimular a notificação de eventos adversos e queixas técnicas nas áreas de Tecnovigilância, Hemovigilância e Farmacovigilância, contando inicialmente com uma rede de 100 grandes hospitais (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011, p.17). Desde a sua criação a rede de Hospital Sentinela tem sido o principal notificador do sistema nacional.

Em 2005 o Projeto Farmácias Notificadoras foi idealizado para ampliar as fontes de notificação de casos suspeitos de efeitos adversos a medicamentos e de queixas técnicas destes. Os detentores de registro de medicamentos de uso humanos passaram a fazer parte do sistema em 2009 após a divulgação da RDC 04/09 (ANVISA, 2009).

A partir da publicação da Portaria Nº 529, pelo Ministério da Saúde em 2013, foi instituído o Programa Nacional de Segurança do Paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Posteriormente, com a RDC 36/13 ANVISA foram definidas ações para a segurança do paciente em serviços de saúde (ANVISA, 2013). Dessa forma, apontou-se a necessidade de criação do núcleo de segurança do pacientes e plano para definição de estratégias e ações de gestão de risco, detalhando entre outros aspectos a segurança na prescrição, no uso e na administração de medicamentos, bem como estabeleceu-se como necessária a notificação dos eventos adversos, pelas organizações de saúde. Em 2014 a ANVISA disponibilizou em seu portal na internet um espaço para pacientes, familiares e acompanhantes notificarem problemas que ocorreram com o uso de medicamentos, produtos para a saúde, sangue e hemoderivados (ANVISA, 2014). Com isso todos os envolvidos no ciclo do medicamento-foram considerados, desde o produtor até o consumidor.

Ao longo da história pôde ser observada a preocupação motivada pelo uso dos medicamentos, sinalizando claramente que os riscos são relevantes e precisam ser conhecidos para serem minimizados.

## 2.2 DIMENSÃO DO PROBLEMA

Vários estudos têm apresentado um panorama sobre a incidência de eventos adversos, não só relacionados aos medicamentos, mas incluindo os danos relacionados a outras questões que envolvem o cuidado dos pacientes. Esses



resultados precisam ser observados com atenção por serem influenciados pelos conceitos, métodos e locais de execução.

Um estudo de revisão sistemática que avaliou a ocorrência de eventos adversos em hospitais, mediante a análise de nove estudos realizados até 2004, identificou uma incidência de 2,9 a 16,6 eventos adversos para cada 100 pacientes. Nesses estudos, 16,2 a 19,6% eventos ocorreram fora do hospital (consultório médico, em casa, hospital dia, *Nursing home*, outros) e 80,4 a 100% no hospital. A maior proporção de eventos adversos observados, dentro do hospital, foi relacionada à cirurgia (24,3 a 47,7%), seguida dos eventos adversos a medicamentos (12,3 a 23,6%) (MENDES *et al.*, 2005).

Os eventos adversos a medicamentos podem ser verificados em vários ambientes, porém os hospitais são locais propícios para sua avaliação, tendo em vista que geralmente os pacientes são expostos a um maior número de fármacos do que a população em geral (CAMARGO, 2005). Os hospitais também podem favorecer a obtenção de informações mais precisas sobre a administração do medicamento, a dose, a posologia, entre outros dados.

As internações motivadas por reações adversas a medicamentos, avaliada em um estudo prospectivo realizado na Inglaterra, apresentaram uma prevalência de 6,5%, sendo que 72% delas foram classificadas como evitáveis. A hemorragia digestiva foi o evento adverso mais comum encontrado, sendo as interações entre medicamentos responsáveis por 16,6% (PIRMOHAMED *et al.*, 2004). No Brasil as internações devidas a reações adversas a medicamentos foram estimadas em 15,5%, tendo como causas mais frequentes as complicações do trato gastrointestinal, broncoespasmos e alteração da pressão arterial (MASTROIANNI *et al.*, 2009).

Os estudos para avaliação da ocorrência de eventos adversos a medicamentos ocorridos em hospital apresentam resultados de frequência variável. Uma revisão sistemática que incluiu 29 estudos publicados de 2000 a 2009 encontrou uma proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos a medicamentos entre 1,6% e 41,4% (CANO; ROZENFELD, 2009).

Resultados de uma metanálise de estudos observacionais publicados entre 2000 e 2013, com pacientes adultos de hospitais gerais, mostraram uma frequência de menor amplitude de eventos adversos a medicamentos, ocorridos durante a internação, após a estratificação dos dados de acordo com a estratégia de identificação dos eventos. As incidências foram para relato estimulado 2,3% (1,6 a 4,5), monitorização

retrospectiva 8,7% (4,8 a 15,3) e acompanhamento prospectivo com 21,3% (3,7 a 28). Nesta metanálise também foram incluídos resultados de estudos nacionais entre os 25 selecionados (MARTINS; GIORDANI; ROZENFELD, 2014).

## 2.3 ALGUNS ESTUDOS COM BASE NA REVISÃO DE PRONTUÁRIO

A frequência de eventos adversos a medicamentos ocorridos durante a internação pode sofrer interferência de diferentes fatores, entre eles, o desenho do estudo, a estratégia de coleta dos dados e os conceitos adotados. Assim, são apresentados a seguir, alguns estudos relevantes que harmonizam estes fatores, contendo informações sobre o tamanho da amostra, o local do estudo, a frequência de eventos adversos e os principais resultados encontrados (Quadro 1).

QUADRO 1 - ESTUDOS RELEVANTES SOBRE EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTOS, IDENTIFICADOS POR REVISÃO DE PRONTUÁRIO

continua

TÍTULO DO ESTUDO	AMOSTRA/LOCAL DO ESTUDO	FREQUÊNCIA DE EAM	OUTROS RESULTADOS
Adverse Drug Events in Older Hospitalized Patients: Results and Reliability of a Comprehensive and Structured Identification Strategy (KLOPOTOWSKA <i>et al.</i> , 2013)	250 pacientes c/ mais de 65 anos 3 Hospitais Holanda	24,80 % dos prontuários apresentaram EAM 70,3% EAM evitável	Classes imputadas ao EAM preveníveis foram: antibacterianos de uso sistêmico (26,5%), medicamentos usados para diabetes (9,6%), diuréticos (8,4%), agentes antitrombóticos (8,4 %)
Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm (ROZICH; HARADEN; RESAR, 2003)	2.837 pacientes 86 Hospitais EUA	2,47 a 4,81/ 1000 doses de medicação 25,37 EAM/100 pacientes	2187 rastreadores foram verificados. O mais frequente (uso de antiemético) foi encontrado em 916 vezes e identificou 64 EAM (6,9% do total de EAM) O rastreador, suspensão abrupta do medicamento (248), assinalou o maior número de EAM (86) correspondendo a 35% do total

QUADRO 1 - ESTUDOS RELEVANTES SOBRE EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTOS, IDENTIFICADOS POR REVISÃO DE PRONTUÁRIO

TÍTULO DO ESTUDO	AMOSTRA/LOCAL DO ESTUDO	FREQUÊNCIA DE EAM	conclusão
			OUTROS RESULTADOS
Adverse Drug Event Rates in Six Community Hospitals and the Potential Impact of Computerized Physician Order Entry for Prevention (HUG <i>et al.</i> , 2009)	1200 pacientes 6 Hospitais comunitários EUA	15 EAM/100 Pacientes 11,75 % dos prontuários apresentaram EAM 75% EAM evitáveis	EAM em doentes mais velhos. Conclui que existe potencial benefício na introdução de prescrição eletrônica Principais classes de medicamentos que causaram EAM evitáveis: cardiovasculares 30,4%; analgésicos 17%; antimicrobianos 12,6%; anticoagulantes 10,4%; medicamentos de ação no Sistema Nervoso Central 8,9%
Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital público no Estado do Rio de Janeiro (ROQUE; MELO, 2010)	112 pacientes Hospital público especializado em cardiologia Brasil	14,3% pacientes apresentaram EAM	Rastreador com maior frequência foi suspensão abrupta de medicamento, seguida de antiemético.
Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil (GIORDANI; ROZENFELD; MARTINS, 2014)	238 pacientes Hospital público Brasil	14,6% dos prontuários apresentaram EAM	Associação positiva entre o uso de 10 ou mais medicamentos com a ocorrência de EAM
Eventos adversos a medicamentos em hospital terciário: estudo piloto com rastreadores (ROZENFELD; GIORDANI; COELHO, 2013)	128 pacientes Hospital público terciário Brasil	15,6% dos prontuários apresentaram EAM	Classes imputadas ao EAM: medicamentos que atuam sobre o aparelho cardiovascular (27,8%) e sobre o sistema nervoso (22,2%), e os do aparelho digestivo e metabolismo (20,4%)

FONTE: O autor

## 2.4 TERMOS E CONCEITOS ADOTADOS

A terminologia adotada ao longo dos anos, nas pesquisas sobre o uso de medicamentos e seus desdobramentos, tem-se modernizado à luz de novos conhecimentos e adaptada aos propósitos das pesquisas. A adoção de conceitos diferentes resulta em dificuldades para a comparação de dados, bem como para a identificação do impacto de novas práticas (RISSATO; ROMANO-LIEBER; LIEBER, 2008). Diante dessa situação, a OMS tem trabalhado para a harmonização desses conceitos (OMS, 2011).

O conceito de evento adverso a medicamento adotado neste estudo segue a definição da Organização Pan-Americana de Saúde, pela qual é descrito como "qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento" (OPAS, 2005b). Essa definição abrange as reações adversas a medicamentos e os erros de medicação que atingiram o paciente.

Reação adversa a medicamento (RAM) é definida pela OMS como "Resposta a um produto medicinal que é nocivo e não intencional e que ocorre em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou terapia da doença ou para restabelecimento, correção ou modificação da função fisiológica" (OMS, 2011).

Os erros de medicação são considerados por natureza passíveis de serem evitados (FERNER, 2012) e são compreendidos como "erros nos processos de prescrição, transcrição, dispensação, administração ou monitorização da medicação, independentemente do resultado (ou seja, prejuízo para o doente)" (OMS, 2011).

Mais recentemente o termo incidente, descrito como "evento ou circunstância que poderia ter resultado ou resultou, em dano desnecessário ao paciente" (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013), vem sendo incorporado às pesquisas, e reforçado pela legislação brasileira após a instituição do Programa Nacional de Segurança do Paciente.

A adoção dos conceitos para este trabalho considerou os documentos emitidos pela OMS, OPAS e ANVISA e de acordo com as definições do *"IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events"*.

Para melhor compreensão dos eventos adversos a medicamentos, considerando que o conceito abrange reações adversas e erros de medicação, a seguir serão abordados alguns aspectos destes temas de forma independente.

## 2.5 CLASSIFICAÇÕES DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTO

Com o intuito de caracterizar as reações adversas a medicamento, muitas classificações foram descritas ao longo do tempo, acompanhando o avanço do conhecimento nas diversas áreas. Inicialmente baseavam-se no mecanismo que desencadeou a reação adversa (HEINECK; CAMARGO, 1998 p.126) e posteriormente outros fatores passaram a ser considerados.

Rawlins e Thomson dividiram as reações em duas categorias tendo como referência a dose. As reações dose dependentes (tipo A) geralmente são caracterizadas pelo efeito aumentado da ação previsível do fármaco, considerando sua ação farmacológica. Apresentam incidência e morbidade altas e baixa mortalidade, e podem ser tratadas com ajuste da dose. Um exemplo dessas reações é a hipoglicemia causada por antidiabético oral (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011, p.52); as reações dose independentes (tipo B) são as reações inesperadas, descritas como bizarras, farmacologicamente imprevisíveis. Nesta categoria enquadram-se as situações de hipersensibilidade, idiossincrasia, intolerância e as reações ocasionadas por alterações na formulação farmacêutica, como decomposição de substância ativa e excipiente. Ademais, possuem incidência e morbidade baixas e alta mortalidade e devem ser tratadas com suspensão do produto. Nesta categoria enquadra-se a reação anafilática por penicilina (ROZENFELD, 1998; HEINECK; CAMARGO, 1998, p.126; CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011, p.52).

Posteriormente, Grahame-Smit e Aronson, observando que algumas reações poderiam ser consideradas dose dependentes e farmacologicamente imprevisíveis, e que algumas reações não se enquadravam em nenhuma das duas condições (HEINECK; CAMARGO, 1998, p.126; CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011, p.52), acrescentaram novas categorias, como as reações dose e tempo dependentes (Tipo C) e as reações relacionadas ao tempo (Tipo D). As reações dose e tempo dependentes (Tipo C) são associadas ao uso crônico, resultado de doses cumulativas; ocorrem com baixa frequência exemplo desta é a osteoporose induzida por corticosteroide (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011, p.53). As reações relacionadas ao tempo (tipo D), descritas como reações retardadas, são pouco comuns, caracterizam o efeito de carcinogênese por ciclosporina (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011, p.53).

Na literatura outros agrupamentos também são descritos, como as reações relacionadas à retirada do fármaco (tipo E) e as reações por falha terapêutica (tipo F), juntamente com a classificação de Wills e Browns, com nove categorias.

Todas essas classificações utilizam-se da mesma lógica, as propriedades farmacológicas e as variáveis, tempo e dose (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011, p.53). Em 2003, Aronson propôs a classificação DoTS, baseada em farmacologia clínica, e sugeriu uma classificação tridimensional com base em elementos relacionados à dose resposta do medicamento (Do); ao tempo para evolução da

reação (T) e aos fatores de suscetibilidade do paciente (S) (ARONSON; FERNER, 2003). Ferner e Aronson (2010) apresentaram uma complementação da DoTS por meio da classificação EIDOS, que abrange os efeitos adversos aos medicamentos considerando outros elementos.

Apesar das classificações recentes serem mais completas, a categorização de Rawlins e Thomson é encontrada nos estudos com maior frequência (HEINECK; CAMARGO, 1998, p.126). A adoção desta classificação também foi sugerida na publicação "Boas Práticas para Farmacovigilância para as Américas" em 2011, com o acréscimo das reações tipo C e D (OPAS, 2011).

### 2.5.1 Classificação das reações adversas a medicamentos quanto à frequência

As reações adversas podem ser classificadas quanto à frequência em muito frequentes, frequentes, pouco frequentes, rara e muito rara, conforme a proporção da sua ocorrência estimada na população (Quadro 2) (HEINECK; CAMARGO, 1998, p.127; WHO-UMC, 2014).

QUADRO 2 - CLASSIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS, SEGUNDO A FREQUÊNCIA

CATEGORIA	FREQUÊNCIA
Muito frequentes	>10%
Frequentes	>1% e < 10%
Pouco frequentes	>0,1% e < 1%
Rara	>0,01% e < 0,1%
Muito rara	< 0,01%

FONTE: WHO-UMC (2014)

Essa forma de classificação é útil para indicar as probabilidades de os pacientes apresentarem as reações; é utilizada em estudos de Farmacovigilância e também integra as informações sobre risco em algumas bulas de medicamentos.

### 2.5.2 Classificação das reações adversas a medicamento quanto à gravidade

As reações podem ser classificadas quanto à gravidade, considerando o risco para a vida do paciente, em leve, moderada e grave (OPAS, 2011; WHO-UMC, 2014).

As reações leves são manifestações clínicas pouco significativas ou de baixa intensidade, que não requerem nenhuma medida terapêutica importante ou não justificam a suspensão do tratamento. As reações são consideradas moderadas quando existem sinais clínicos importantes que não denotam ameaça imediata à vida do paciente, mas que requerem medidas terapêuticas ou suspensão do tratamento. Graves são as reações que ameaçam a vida, resultam em morte, em incapacidade, em anomalia congênita, em processo maligno ou em hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização já existente.

A gravidade está relacionada ao risco a vida do paciente e não deve ser confundida com intensidade, como, por exemplo, dor de cabeça intensa, que representa a magnitude do efeito provocado, com base nos critérios informados pelo paciente (OPAS, 2011; WHO-UMC, 2014).

### 2.5.3 Classificação das reações adversas a medicamentos quanto à causalidade

A relação entre a exposição ao medicamento e a reação adversa decorrente do seu efeito é conhecida como causalidade (MACEDO, 2004). Estabelecer essa relação é um fator determinante para melhorar o conhecimento sobre o medicamento e contribuir para o aumento da segurança relacionada ao seu uso.

Existem muitas questões que devem ser observadas para a avaliação de causalidade relacionadas ao indivíduo, ao medicamento e ao evento. Para o indivíduo, entre as variáveis que devem ser consideradas, destacam-se, idade, sexo, comorbidades, gravidade da doença, condições da função renal ou hepática; para o medicamento, dosagem, duração da utilização, toxicidade conhecida, entre outras; em relação ao evento, as principais situações são as ocorrências anteriores, o início da reação e a exacerbação da doença. Além disso, o quadro clínico do paciente pode ser tão complexo e incluir o uso de múltiplos medicamentos que os possíveis

efeitos não são facilmente reconhecidos. Ademais em algumas reações, o problema não está com o princípio ativo em si, mas com um corante ou um ingrediente inativo, presente no medicamento que pode contribuir para a reação adversa (KELLY, 2014).

A avaliação de causalidade, que identifica a probabilidade de o medicamento ser responsável pelo aparecimento da reação adversa, é também denominada "imputação", pelo fato de a associação entre a causa e o efeito não representar uma certeza (MACEDO, 2004).

A utilização de algoritmos está entre os principais mecanismos de definição da força da relação causal. Seu uso favorece a diminuição da variabilidade de julgamento interobservador (OPAS, 2011). Dentre os algoritmos conhecidos, encontram-se Karch y Lasagna (1977), Kramer (1979), Naranjo y cols. (1981) e Begaud (1984). A maioria deles apresenta critérios de classificação em comuns, quanto à cronologia de aparecimento da manifestação adversa, regressão da reação com a suspensão do medicamento suspeito, reaparecimento em caso de readministração, descrição prévia da reação em literatura médica ou propriedades farmacológicas conhecidas do fármaco e avaliação de alternativas etiológicas (KELLY, 2014).

O algoritmo de Naranjo e colaboradores merece distinção, por ser internacionalmente aceito, contém 10 perguntas que consiste em uma escala de probabilidades. Por meio do resultado das perguntas é possível classificar a reação em uma das quatro categorias, definida, provável, possível e duvidosa (NARANJO *et al.*, 1981; OPAS, 2011).

A Organização Pan-americana de Saúde em 2011 recomendou o uso do Algoritmo de Naranjo e Colaboradores, e sugeriu o acréscimo de uma quinta categoria, descrita como condicional, para casos que não podem ser devidos ao medicamento referido, apesar de existir relação temporal, e sem outra causa alternativa (OPAS, 2011).

## 2.6 ERROS DE MEDICAÇÃO

Por definição, os eventos adversos evitáveis são resultado de erros, provenientes de falha no planejamento ou na execução dos processos de trabalho (KOHN; CORRIGAN; DONALDSON, 2000). Os erros de medicação podem ser



compreendidos como falhas que envolvem a utilização dos medicamentos, independentemente do resultado (ou seja, prejuízo para o doente) (OMS, 2011).

O planejamento de processos complexos é um desafio; isso dentro de qualquer sistema e principalmente para aqueles que envolvem vários profissionais, com formações diferentes e atividades interdependentes, a exemplo da cadeia terapêutica com uso de medicamentos. As particularidades das fases de planejamento de compras, aquisição e armazenamento, seguidos de fracionamento, prescrição médica, preparo de doses unitárias, dispensação, administração e monitoramento do paciente, requerem dedicação especial. A execução é igualmente instigante para obtenção do resultado correto e sem desdobramento negativo para o paciente. Nessas etapas elencadas não estão descritas as atividades de apoio que também contribuem para o resultado.

A maioria dos erros ocorridos nos processos de trabalho não resulta em um evento adverso para o paciente, porém os erros indicam oportunidades de melhoria sob o ponto de vista relativo à qualidade do processo (FERNER, 2012).

A melhoria da qualidade de forma sistêmica é uma estratégia útil para promover um cuidado mais seguro na prestação da assistência à saúde. Partindo da premissa que os erros não são intencionais, porém os homens são falíveis, são necessários desenhos de processos robustos com barreiras que impeçam os erros de chegarem aos pacientes (OMS, 2011).

Reconhecer que os processos são falhos e constatar quanto prejuízo eles ocasionam aos pacientes, pode constituir-se em subsídio interessante para o enfrentamento do problema. Alguns estudos têm mensurado esta situação. Davies *et al.* (2009) estimaram que 53,3% dos eventos adversos a medicamentos poderiam ter sido evitados; condição descrita em estudo cuja incidência de eventos adversos a medicamento havia sido de 15,8%, em estudo realizado com 3.322 pacientes. Em estudo nacional realizado com 112 pacientes em um hospital público especializado foi determinado que 62,5% dos eventos adversos a medicamentos poderiam ter sido evitados. Tais estudos indicam a necessidade da realização de intervenções no sistema de medicação para correção do processo e modificação desta realidade. Apesar da importância da identificação de quais os eventos adversos foram ocasionados por erro, este enfoque não foi objeto do presente estudo.

## 2.7 FATORES QUE CONTRIBUEM PARA O AUMENTO DO RISCO DA OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

Várias condições podem favorecer a ocorrência de evento adverso aos medicamentos e podem ser relacionados ao próprio medicamento ou ao usuário.

### 2.7.1 Fatores relacionados ao medicamento

#### 2.7.1.1 Qualidade dos medicamentos

A falta de qualidade dos medicamentos pode constituir um risco adicional à segurança do paciente resultando em aumento da morbidade e mortalidade. Esta questão pode ser atribuída a processos falhos de fabricação que não atendem aos parâmetros estabelecidos para a comercialização dos medicamentos, incluindo problemas com embalagens e até falsificação de produtos. Esses problemas causam preocupação mundial; no Brasil tais situações podem ser identificadas pelas constantes suspensões de comercialização de produtos, realizadas pela ANVISA (2014).

#### 2.7.1.2 Medicamentos novos

Os medicamentos com tempo inferior a cinco anos de comercialização são considerados medicamentos novos (ANVISA, 2012). Para esses medicamentos, as informações sobre segurança ainda estão sustentadas pelos dados obtidos na fase de pesquisa clínica, quando um número limitado de pacientes utilizou o medicamento; segundo a OPAS (2005b), estudos com cerca de 5.000 pacientes são capazes de detectar as reações mais comuns. Dessa forma, reações adversas ainda não descritas podem ocorrer, após a disponibilização destes medicamentos ao mercado, com a extensão do uso por grande número de pacientes, reações raras podem ser

identificadas (OMS, 2004; ANVISA, 2008). Um exemplo dessa situação foi a inclusão em 2000 do risco de "*torsade de pointes*", na bula do medicamento levofloxacino, que havia sido lançado nos EUA em 1997 (OPAS, 2005b).

## 2.7.2 Fatores relacionados aos pacientes

### 2.7.2.1 Idade

Os extremos de idade apresentam determinadas características que podem favorecer a ocorrência de reação adversa a medicamento.

Para os idosos, ocorrem alterações fisiológicas, com o comprometimento da função renal para depuração de alguns fármacos, redução do fluxo sanguíneo e do processo de biotransformação hepática, o aumento da gordura corpórea e a alteração da sensibilidade dos receptores, somados à presença de comorbidades e do uso de vários medicamentos (HEINECK; CAMARGO, 1998, p.127; CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011, p.57). Pesquisas indicam aumento de risco relacionado à idade. Uma revisão sistemática que avaliou estudos observacionais até 2012, apontou uma prevalência de EAM de 17,6% entre idosos, valor superior quando comparados a pacientes sem restrição de idade (SOUZA, 2013). Nos recém-nascidos, o sistema hepático ainda está deficitário, sobretudo o sistema de oxidação, desaminação e sulfonação. A absorção pode estar alterada devido à menor secreção de ácidos e redução da motilidade gastrointestinal. A quantidade de água corporal é superior à dos adultos, afetando a distribuição dos medicamentos, e o sistema renal imaturo ocasiona alteração na excreção dos medicamentos (HEINECK; CAMARGO, 1998, p.127).

### 2.7.2.2 Gêneros

As mulheres são mais suscetíveis às reações adversas que os homens (DAVIES *et al.*, 2009); estes possuem mais massa muscular, volume intravascular e água corporal, enquanto as mulheres têm mais concentração de tecido adiposo, e ainda é possível que existam determinantes hormonais que possam afetar o metabolismo (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011, p.57). Alguns estudos envolvendo fármacos específicos têm apresentado resultado de maior ocorrência de reação adversa a medicamentos em mulheres (HEINECK; CAMARGO, 1998, p.128).

### 2.7.2.3 Associações de medicamentos

O número de medicamentos prescritos eleva a possibilidade de ocorrer uma reação adversa, incluindo o aumento da probabilidade de interações medicamentosas (HEINECK; CAMARGO, 1998, p.129). A associação positiva entre o número de medicamentos utilizados e a ocorrência de evento adverso a medicamento está documentada em vários estudos (CAMARGO; FERREIRA; HEINECK, 2006; MASTROIANNI *et al.*, 2009; GIORDANI; ROZENFELD; MARTINS, 2014). No Reino Unido um estudo encontrou em 59,1% das reações adversas a interferência das interações medicamentosas, sendo a maioria de origem farmacodinâmica (DAVIES *et al.*, 2009).

### 2.7.2.4 Comorbidades

Enfermidades que afetam a absorção, a metabolização e a eliminação, assim como a resposta do organismo ao medicamento, podem contribuir para o risco de reação adversa a medicamento, dentre elas insuficiência renal e hepática. O fígado exerce função fundamental no metabolismo do medicamento, prejudicando a farmacocinética e aumentando o risco de RAM dose-dependente (CAPUCHO;

CARVALHO; CASSIANI, 2011, p.57; MERCK, 2014). Estudo publicado em 2013 em hospital terciário revelou proporção maior para a apresentação de EAM entre os pacientes com comorbidades e maior gravidade (ROZENFELD, GIORDANI, COELHO, 2013).

#### 2.7.2.5 Fatores farmacogenéticos

O perfil genético de determinados indivíduos ou de grupos de pessoas pode acarretar alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas favorecendo o aparecimento de RAM (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011, p.57). A diferença na metabolização enzimática e os receptores e transportadores químicos presentes na população ocasionam interferência na eficácia e toxicidade de medicamentos. As variações fenotípicas devido aos polimorfismos das enzimas do citocromo P450 produzem metabolizadores rápidos ou lentos para determinados medicamentos (HEINECK; CAMARGO, 1998, p.128). A acetilação lenta está associada ao maior risco de RAM pelo uso de isoniazida, e esta característica é descrita para 10 % dos asiáticos orientais e 50% dos europeus por exibirem este fenótipo (PINTO, DOLAN 2011). A metabolização rápida também pode resultar em problemas, uma paciente metabolizadora ultrarrápida de substratos de CYP2D6 protagonizou o óbito de seu bebê, que apresentou concentração elevada de morfina em exame pós-morte. Ela havia sido medicada com codeína (usada para dor associada ao parto e de baixa excreção no leite materno) e provavelmente teve uma conversão rápida no metabolito morfina, ocasionando o desfecho (PINTO; DOLAN 2011).

### 2.8 ESTRATÉGIAS PARA A IDENTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTO

Conhecer a magnitude dos eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos é um desafio para todas as Instituições. Várias estratégias podem ser

utilizadas, dentre estas possibilidades de mensuração, Thomas descreve algumas formas (THOMAS, PETERSEN 2003):

1. Autópsia e conferência de morbidade e mortalidade: utiliza os resultados obtidos de morbidade, mortalidade e autópsia, sistemática interessante para aprendizado, porém não pode ser utilizada para medir incidência ou prevalência de eventos adversos.
2. Análise de reivindicações por imperícia: usa as reclamações dos usuários para a percepção de problemas.
3. Sistemas de notificação: adota os relatos de erros ou incidentes notificados. Pode não apresentar dados reais, pois está relacionado à cultura organizacional, de valorização ou desvalorização da notificação.
4. Análise de dados administrativos ou de faturamento: pode fornecer informações importantes dependendo da política ou normas de registro da Instituição.
5. Revisão de prontuário: consiste na revisão retrospectiva dos dados registrados para constatação de eventos, limita-se pela qualidade dos dados registrados e a confiabilidade do julgamento do observador.
6. Revisão de dados clínicos eletrônicos: possibilita o aproveitamento de múltiplas informações provenientes de dados laboratoriais, farmácia e outros em tempo real.
7. Observação da assistência ao paciente: verifica diretamente ou filmando o cuidado dedicado ao paciente. Este método apresenta limitações práticas e metodológicas.
8. Vigilância clínica: prospectivo e ativo é o método mais preciso para medição de eventos adversos, porem possui alto custo.

Todos os métodos apresentam vantagens e desvantagens. A condição cultural e política somada a outros fatores pode interferir no resultado. Na ausência de um padrão ouro (NAESSENS *et al.*, 2009; ROZICH; HARADEN; RESAR 2003), algumas estratégias têm sido adotadas, para melhorar aproximação aos dados reais de frequência de eventos adversos. A utilização da combinação de mecanismos, para conhecer a realidade, relacionada à segurança com o uso de medicamento, foi proposta por Instituto Americano, mediante a publicação do "*Global Trigger Tool*" (GTT) (GRIFFIN; RESAR, 2009) e foi adotada neste estudo.

## 2.9 METODOLOGIA PROPOSTA PELO *INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT* PARA IDENTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

A ferramenta "*IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events*" foi desenvolvida pelo "*Institute for Healthcare Improvement*" em Cambridge, Massachusetts. Foi idealizada por um grupo de 30 profissionais, médicos, farmacêuticos, enfermeiros, estatísticos, entre outros, em 2000, para aumentar o poder de detecção de eventos adversos a medicamento. Propõe uma revisão retrospectiva dos registros de internação hospitalar, com o uso de "gatilhos" ou "pistas" para sinalizar a ocorrência dos EAM (GRIFFIN; RESAR, 2009).

Esta ferramenta foi desenvolvida, considerando que a notificação voluntária apresentava resultados limitados para a constatação de danos/lesões, ocasionados aos pacientes. Havia necessidade de desenvolvimento de alguma estratégia de fácil aplicação e baixo custo, com objetivo de mensurar os danos sofridos pelos pacientes, durante o processo do cuidado médico, sem estar atrelada ao apontamento de falhas nos processos de trabalho e sem julgamento quanto a ser evitável ou não.

A primeira versão "*Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events*" em 2004 foi composta por 19 requisitos de rastreamento, sendo oito baseado no uso de medicamento; oito sustentados por resultados de exames laboratoriais e três considerando as condições clínicas do paciente (Anexo 1) (IHI, 2004).

Em 2007 foi publicada "*Trigger Tool for Measuring Adverse Events*" (segunda edição). Neste, foi ampliado o contexto, para identificar eventos adversos relacionados a outras linhas de cuidado, não só medicamentos. Foram incluídos os módulos, cirurgia, cuidado intensivo, perinatal e emergência. Nessa versão, o número de requisitos para sinalização de eventos adversos a medicamentos foi reduzido a 13 itens: seis baseados no uso de medicamento; cinco em resultados de exames laboratoriais; um na condição clínica do paciente; um requisito ficou para decisão local (Anexo 1) (GRIFFIN; RESAR, 2007).

Na segunda edição, em 2009, do "*Trigger Tool for Measuring Adverse Events*" foram mantidos os requisitos para a indicação de eventos adversos a medicamentos e realizadas algumas alterações nos demais módulos. Nas três

publicações só houve modificação nos requisitos de rastreamento e não para sistemática de execução e avaliação (GRIFFIN, RESAR, 2009).

Para a avaliação da gravidade do evento, o IHI propôs a adaptação da classificação proposta pelo *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* NCC MERP (NCCMERP, 2012) (Anexo 2), com a utilização somente das categorias que descrevem a evidência do dano ao paciente, suprimindo as que indicavam a potencialidade de prejuízo sem sua ocorrência de fato (GRIFFIN; RESAR, 2009).

A ferramenta foi desenhada para avaliação mensal contínua, com a utilização de amostras aleatórias de 20 prontuários, após a alta dos pacientes. Sugere que a revisão dos dados da internação e definição do evento deve ser realizada por uma equipe de três pessoas, um médico e dois outros profissionais (farmacêutico, enfermeiro ou fisioterapeuta). Os profissionais devem rever os registros dos pacientes, concluir suas análises de forma independente, cabendo ao médico a função de consenso sobre o evento. Também estabelece um limite de 20 minutos para verificação do prontuário, com intuito de tornar a identificação dos rastreadores e do evento objetiva (GRIFFIN; RESAR, 2009).

A apresentação dos resultados foi padronizada para a identificação de eventos adversos por 1.000 dias de hospitalização; eventos adversos por 100 admissões e percentual de internações com evento adverso (GRIFFIN; RESAR, 2009).



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Conhecer a frequência de eventos adversos a medicamentos que ocasionaram a internação e os identificados no decorrer da hospitalização em um Hospital Universitário.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Adaptar a lista de rastreadores descrita pela metodologia de mensuração de eventos adversos a medicamentos proposta pelo *Institute for Healthcare Improvement* (GRIFFIN; RESAR, 2009) para aplicação em Hospital Universitário.
- b) Identificar a ocorrência intra-hospitalar dos eventos adversos a medicamento, utilizando a metodologia adaptada e classificá-los quanto à causalidade e gravidade .
- c) Reconhecer os eventos adversos a medicamentos que motivaram a hospitalização e classificá-los quanto à causalidade e gravidade.
- d) Constatar outros eventos adversos não relacionados aos medicamentos descritos nos prontuários.
- e) Identificar possíveis fatores associados aos eventos adversos a medicamentos ocorridos intra-hospitalar.

## 4 MÉTODO

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, transversal, não controlado, descritivo e quantitativo, com coleta de dados retrospectivos.

### 4.2 POPULAÇÃO ESTUDADA E AMOSTRA

A população objeto da pesquisa foi composta por 8.876 pacientes, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, hospitalizados no período de janeiro a dezembro de 2011, cuja permanência havia sido superior a 48 horas de internação. Foram excluídos os prontuários de unidades obstétricas, devido às características de tratamento relativamente menos complexas, com utilização de poucos medicamentos; prontuário de pacientes tratados em unidades oncológicas, devido à dificuldade de distinção entre o evento adverso e a evolução clínica natural da doença; e prontuários de pacientes que receberam alta após 31/12/2011.

O tamanho da amostra foi de 192 prontuários de pacientes, calculado utilizando-se da fórmula abaixo e considerando o tamanho da população de 8.876 pacientes e dados descritos para frequência de eventos adversos a medicamentos de 15% (CANO; ROZENFELD, 2009; ROQUE; MELO, 2010), nível de confiança de 95%, erro amostral de 5% (SANTOS, 2012).

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p) + e^2 \cdot (N - 1)}$$

Onde:

n - amostra calculada

N - população

Z - variável normal padronizada associada ao nível de confiança

p - verdadeira probabilidade do evento

e - erro amostral

A partir da relação de pacientes hospitalizados no ano de 2011, organizados em ordem crescente do número do prontuário, os pacientes foram selecionados por amostra aleatória simples (GRIFFIN; RESAR, 2009). O sorteio foi realizado por meio de sistema eletrônico (RANDOMIZER, 2013). O número de pacientes amostrados por mês foi proporcional ao número de internações do período correspondente (Figura 1). Para a composição da amostra de 192 pacientes, foram sorteados 443 pacientes (três conjuntos do número necessário da amostra para utilização como reserva, em casos de exclusão) e aplicados os critérios de eleição, 162 pacientes foram excluídos por permanecerem hospitalizados em tempo inferior a 48h, 72 pacientes por tratamento oncológico e 13 pacientes por apresentarem idade inferior a 18 anos e quatro pacientes, devido a alta hospitalar após 31/12/2011. A seguir é apresentado o fluxograma representativo da população de estudo e amostra (Figura 1).

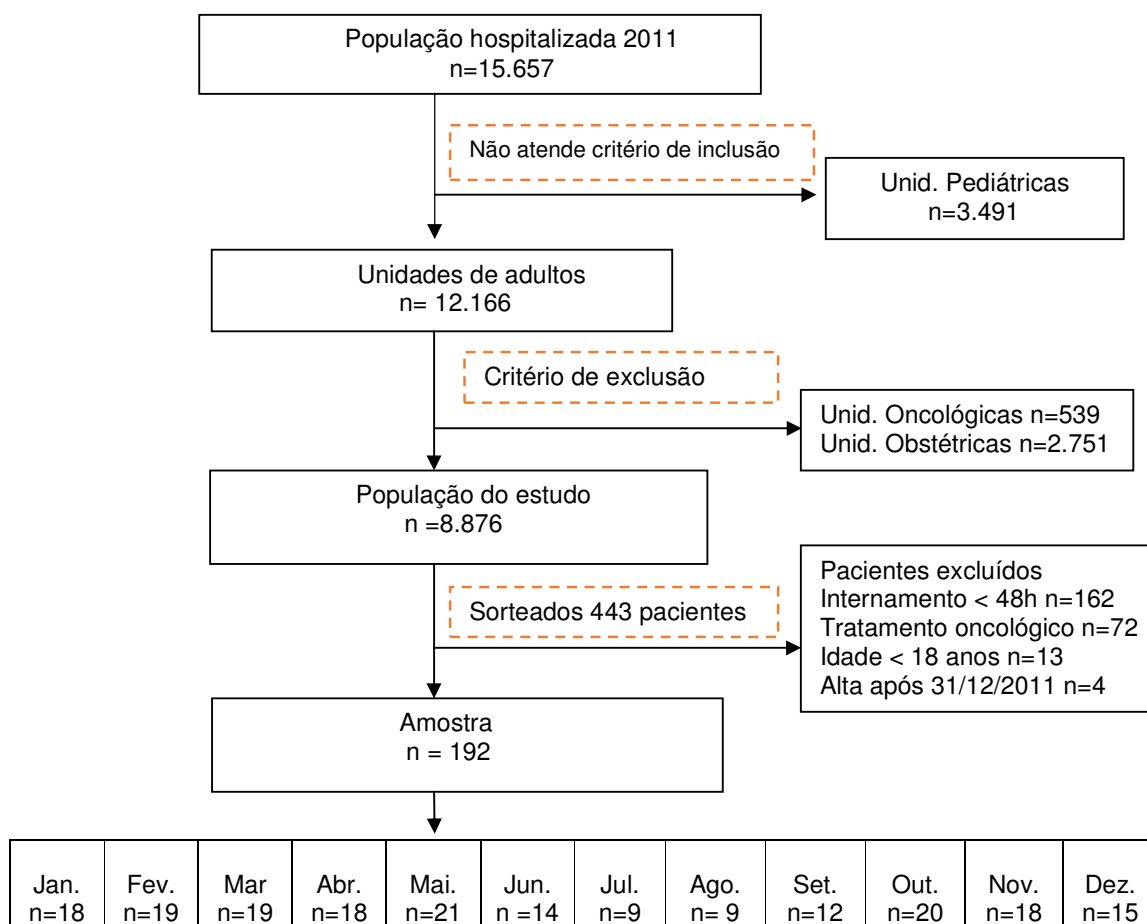


FIGURA 1 - POPULAÇÃO E SELEÇÃO DA AMOSTRA, HOSPITAL DE ENSINO - 2011  
FONTE: O autor

#### 4.3 ETAPA PRELIMINAR PARA ADAPTAÇÃO DOS RASTREADORES AO LOCAL DA PESQUISA

A lista de rastreadores (Quadro 3) propostas pelo "*Institute for Healthcare Improvement*" (GRIFFIN; RESAR, 2009) é composta de elementos que podem indicar a presença de eventos adversos a medicamentos ocorridos nos pacientes, baseado em resultados de alguns exames laboratoriais alterados, medicamentos utilizados para neutralizar ou tratar reações adversas e dados clínicos.

Para ajustes ao local da pesquisa, foi realizado um teste com 20 prontuários. Os elementos avaliados foram referentes aos valores dos dados laboratoriais, terminologia utilizada e medicamentos rastreadores, considerando a padronização na Instituição. A adaptação tem sido adotada em pesquisas nacionais (CANO, ROZENFELD, 2009; ROZENFELD *et al.*, 2009; ROQUE; MELO 2010; ROZENFELD; GIORDANI; COELHO, 2013) motivadas pelas particularidades de cada Serviço de Saúde.

Para o rastreador codificado como "M13" (definição local), foram avaliados alguns medicamentos (Hidrocortisona, Protamina e Glicose hipertônica) e a transferência do paciente para Unidade de Cuidados Intensivos. A definição por esses possíveis rastreadores foi sustentada pela experiência prática da equipe de Farmacovigilância do Hospital de Clínicas - UFPR e os resultados de estudos semelhantes realizados em outras Instituições Brasileiras (CANO; ROZENFELD, 2011; ROQUE; MELO 2010).

Também foi avaliada a possibilidade de utilização como única fonte dos dados eletrônicos disponíveis no Sistema Informatizado Hospitalar (SIH), por meio de confronto das informações contidas nas prescrições médicas, exames laboratoriais e resumos de alta com as informações registradas nos prontuários físicos para verificação de fidedignidade, por meio da identificação da existência de informações divergentes. Havia a alusão que informações eram acrescentadas/ modificadas manualmente após a impressão dos documentos. Caso esta ocorrência fosse confirmada, os dados deveriam ser coletados dos registros físicos nos prontuários, entretanto não foi constatado este tipo de situação.

QUADRO 3 - LISTA DE RASTREADORES PROPOSTA PELO IHI 2009

CÓDIGO	RASTREADORES IHI
M1	Exame laboratorial: Presença de <i>Clostridium difficile</i> positivo nas fezes
M2	Exame laboratorial: TTPA > 100 segundos
M3	Exame laboratorial: INR > 6
M4	Exame laboratorial ou registro glicemia capilar em prontuário: Glicemia < 50mg/dL
M5	Exame laboratorial: Elevação creatinina sérica 2x valor normal
M6	Prescrição médica: Fitomenadiona
M7	Prescrição médica: Difenidramina
M8	Prescrição médica: Flumazenil
M9	Prescrição médica: Naloxona
M10	Prescrição médica: Antieméticos: Droperidol, Ondansetrona, Prometazina, Hidroxizine, Metoclopramida, Trimetobenzamida ou Proclorperazina
M11	Registro de dados clínicos: Sedação excessiva, hipotensão
M12	Prescrição médica: Suspensão abrupta de medicamento
M13	Definição local

FONTE: IHI (2009)

#### 4.4 OBTENÇÕES DOS DADOS DA PESQUISA

A coleta dos dados da pesquisa foi realizada em três etapas (Figura 2).

##### 4.4.1 Identificação da presença de rastreadores e outros dados

Foram coletadas e registradas as informações disponíveis no Sistema Informatizado Hospitalar (SIH), contidas nos dados da internação, no histórico dos medicamentos utilizados e nos resultados dos exames laboratoriais e registrados no formulário para coleta de rastreadores (Apêndice 1). Os pacientes sem rastreador constatado foram ainda submetidos à verificação dos registros nos prontuários físicos, com pesquisa de dados nas evoluções clínicas dos pacientes realizadas pelos profissionais de saúde, bem como cópia da prescrição médica, caso tivesse sido acrescentado algum medicamento manualmente (Apêndice 1). Os prontuários com identificação positiva para algum rastreador foram selecionados para a segunda etapa. Um acadêmico e o pesquisador revisaram os dados eletrônicos e dois acadêmicos revisaram os prontuários. As informações foram coletadas em duplicata de forma independentes e tratadas como complementares, porém revisadas pelo pesquisador em caso de conteúdo divergente, para a definição dos dados obtidos.

Nesta etapa também foram registradas as informações sobre data da internação e alta; sexo; idade; tipo de internação (emergência, cirúrgico, clínica, transferência); diagnóstico de internação; condições de alta (médica/óbito); comorbidades; uso de álcool, tabaco ou drogas ilícitas; presença de obesidade (índice de massa corporal > 29,9); descrição da ocorrência de alergias a medicamento; utilização da Unidade de Terapia Intensiva (UTI); informação sobre a realização de procedimento cirúrgico (Apêndice 1).

#### 4.4.2 Pesquisa dos eventos adversos a medicamentos

Nos casos com presença de rastreador foi realizada a revisão dos dados coletados pelo pesquisador. Foi verificado o conteúdo descrito no formulário para coleta de rastreadores (Apêndice 1) e realizada a conferência com os dados presentes no prontuário, para confirmação das informações transcritas e ratificação da presença do rastreador.

A análise das informações dos prontuários físicos, orientada pelos rastreadores visando à identificação da presença de EAM, ocorreu por meio da averiguação de evidências dos efeitos negativos resultantes do tratamento, e indicação do medicamento suspeito. O apoio nesta avaliação incluiu a utilização das fontes online MEDSCAPE (2013) e UpToDate (2013)

Uma vez constatado, o evento foi registrado no Formulário para Coleta de Evento Adverso a Medicamento (Apêndice 2) e foi classificado quanto à causalidade, para estabelecer a relação entre o medicamento suspeito e o efeito clínico, por meio da aplicação do Algoritmo de Naranjo e colaboradores (1981), que prevê a classificação da reação em definida, provável, possível e improvável. Este algoritmo, composto de perguntas objetivas sobre o evento, avalia a exposição ao medicamento, atribui peso a cada resposta e o somatório indica a plausibilidade do evento (Apêndice 2). A escolha deste instrumento foi fundamentada pelo reconhecimento da sua utilidade pela OPAS e sua ampla utilização nas pesquisas (OPAS, 2011). Também foi avaliada a gravidade, para verificação do grau de dano ocorrido no paciente, por meio de fluxograma do algoritmo modificado (Anexo 3) (GIORDANI *et al.*, 2012) e utilizadas as seguintes categorias: (E) necessidade de tratamento ou intervenção e causou

dano temporário; (F) resultou no início ou prolongamento da hospitalização e causou dano temporário; (G) resultou em dano permanente; (H) necessidade de intervenção para suporte a vida; (I) contribuiu ou resultou na morte (Anexo 2), da classificação criada pelo *The Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP). As categorias A, B, C e D deste instrumento não foram utilizadas por serem relacionados a erros sem prejuízo ao paciente, relação não adotada neste trabalho. A escolha desta classificação foi seguida a orientação da metodologia proposta pelo IHI (GRIFFIN; RESAR, 2009)

#### 4.4.3 Confirmação do evento adverso a medicamento

Foi realizada a confirmação dos eventos adversos a medicamentos identificados e classificados, por meio de julgamento dos resultados por uma comissão composta de três profissionais, um médico, um enfermeiro e um farmacêutico (o pesquisador), para definição dos resultados (etapas para obtenção dos dados da pesquisa: figura 2). Os medicamentos relacionados aos eventos adversos a medicamentos foram classificados segundo *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC) (WHO, 2014).





adverso a medicamento (3.<sup>a</sup> etapa), nesta comissão também ocorreu a contribuição de um médico.

A coleta dos dados foi realizada pela pesquisadora e quatro acadêmicos (um estudante de medicina e três estudantes de Farmácia), todos com qualificação e experiência em atividade de Farmacovigilância. O treinamento foi realizado por meio de discussão da metodologia do estudo e demonstração prática do mecanismo para a coleta dos dados, com utilização do Formulário para a coleta de rastreadores (Apêndice 1) e do Instrumento orientativo para a coleta de rastreadores (Apêndice 3).

O enfermeiro que realizou a coleta dos dados, para identificar a presença de rastreador como mecanismo de controle de qualidade, possuía experiência em segurança do paciente e foi treinado por meio da apresentação da metodologia e exercício prático da coleta de dados com utilização do Formulário para a coleta de rastreadores (Apêndice 1) e o Instrumento orientativo para a coleta de rastreadores (Apêndice 3).

A equipe responsável pelo consenso dos eventos adversos a medicamentos, composta pelo pesquisador, um médico epidemiologista e um enfermeiro, foi treinada por meio da apresentação da metodologia, harmonização de conceitos, discussão de exemplos e com a utilização do Formulário para coleta de EAM (Apêndice 2) e apoio do Instrumento orientativo para a busca de EAM (Apêndice 4).

#### 4.6 CONTROLE DE QUALIDADE DOS DADOS COLETADOS

Foi realizada revisão dos dados coletados para avaliação de concordância, na primeira e na segunda etapas da pesquisa (Figura 2). Este recurso foi estabelecido para monitoramento do padrão de informações recolhidas e contou com avaliação de 20% dos casos, nestes dois pontos da pesquisa.

Os prontuários que não tiveram a identificação da presença de rastreador, na primeira etapa (Figura 2), foram revisados por um enfermeiro. Este profissional, realizou a repetição da coleta das informações contidas no prontuário, por meio do preenchimento do Formulário para a Coleta de Rastreadores (Apêndice 1). O propósito desta verificação foi para confirmar a ausência de rastreadores.

Os casos que continham rastreador, porém sem a presença de evento adverso a medicamento, revelados na segunda etapa (Figura 2), foram submetidos à avaliação por comissão, composta de enfermeiro, farmacêutico e médico, a mesma comissão responsável pela análise e consenso da ocorrência do evento adverso a medicamento (3.<sup>a</sup> etapa), com intuito de verificar se a presença do rastreador indicava a ocorrência de evento adverso a medicamento.

#### 4.7 LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada em um hospital ensino, público federal, geral, caracterizado como nível terciário/quaternário, com 400 leitos, distribuídos em 59 especialidades e média mensal de 1.300 internações. É o maior prestador de serviços do Sistema Único de Saúde (SUS) do Estado do Paraná e caracterizado por ser o quarto maior hospital de ensino do País. Integra a rede de Hospitais Sentinela da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2002 com atuação na Farmacovigilância, Hemovigilância e Tecnovigilância. Dispõe de Sistema informatizado hospitalar, com destaque para a prescrição médica e exames laboratoriais eletrônicos.

A Unidade de Farmácia Hospitalar, responsável pela assistência farmacêutica, está estruturada com vários setores. Entre as atividades mais relevantes, podemos salientar a adequação de formas farmacêuticas para atendimento a necessidades individuais dos pacientes na ausência de produtos comerciais, no Setor de Farmacotécnica; a manipulação de medicamentos antineoplásicos e alguns antimicrobianos em dose unitária no Setor de Misturas Intravenosas; o atendimento aos pacientes hospitalizado pelo setor de Dispensação, realizado por dose individual e controlado por sistema de código de barras sequencial (permite identificar cada unidade como única); atendimento a pacientes ambulatoriais por meio da Farmácia Ambulatorial de Programas Especiais; setor de Controle de Qualidade, responsável pela avaliação de produtos adquiridos e pela Farmacovigilância; também está vinculada ao programa de residência multiprofissional, nas áreas de Oncologia e Hematologia, Saúde do Adulto e do Idoso e Cardiovascular.

A partir da iniciativa em 2003 da criação da Comissão de Acreditação Hospitalar, ocorreu uma mobilização para a melhoria de qualidade da assistência de

maneira estruturada e voltada para o programa de Acreditação Hospitalar, culminado em 2010, com a criação da Assessoria de Gestão da Qualidade. Nesse ano foi estruturado o programa de segurança do paciente. Em 2011 a Instituição foi acreditada pela Organização Nacional de Acreditação. Nesse ano também ocorreu greve dos colaboradores, entre 15 de junho a 16 de setembro, durante este período (contabilizado como quatro meses) o número de pacientes hospitalizados foi relativamente inferior (2.107), quando comparada aos demais meses de atendimento (7.005).

A estrutura da instituição e o empenho na obtenção da melhoria dos processos de trabalho, aliados à disponibilidade para enfrentamento das dificuldades pelos profissionais que atuam na Instituição, foi o principal motivo para a escolha do Hospital. O período estabelecido (2011) foi definido considerando o ano da certificação pela Organização Nacional de Acreditação.

#### 4.8 ANÁLISES DOS DADOS

Inicialmente os dados foram tratados por análise estatística descritiva, para obtenção da média, valor mínimo, máximo e desvio padrão para as variáveis contínuas; as variáveis categóricas foram avaliadas quanto à frequência e à proporção.

As variáveis contínuas (idade e tempo de internamento) foram testadas quanto à normalidade. Para variáveis com distribuição normal, foi realizado o *Teste de t de Student*; e quando não se obtinha distribuição normal, foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. A variável idade também foi categorizada em adultos, para os pacientes com idade entre 18 a 59 anos e idosos com 60 anos ou mais.

Foram examinadas as variáveis categóricas com o teste do qui quadrado e teste exato de Fisher quando oportuno, avaliando todas as variáveis independentes com a variável dependente (EAM). As análises com resultado do  $p \leq 0,20$ , foram submetidas à regressão logística, utilizando-se o modelo "*forward stepwise*".

Também foi realizada a análise conforme definida pela metodologia do "*Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events*" (GRIFFIN; RESAR, 2009), que prevê o estabelecimento da frequência de pacientes com eventos adversos a

medicamentos (número de pacientes com pelo menos um EAM divididos pelo número de pacientes da amostra, multiplicados por 100); frequência de eventos adversos a medicamentos por 100 pacientes (número de EAM divididos pelo número de pacientes da amostra, multiplicados por 100); taxa de eventos adversos a medicamentos por 1.000 pacientes-dia (número de EAM divididos pela soma dos dias de internação de todos os pacientes da amostra, multiplicados por 1000) (GRIFFIN; RESAR, 2009).

A avaliação de controle de qualidade, análise da variabilidade interobservador, foi realizada por meio do teste de Kappa. Para o julgamento da concordância foi adotada a escala de Landis & Koch, perfeita (0,80-1,00), substancial (0,60-0,79), moderada (0,40-0,59), regular (0,20-0,39), discreta (0-0,19) e pobre (<0) (LANDIS, KOCH, 1977).

Os programas EpiData 3.1 e Microsoft Office 2013 foram utilizados para a organização dos dados, e o SPSS 20 for Windows, para as análises estatísticas.

#### 4.9 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa CAEE 08260612.5.0000.0096 (Anexo 4) foi submetido e aprovado em 30/10/2012, pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. A direção da Instituição pesquisada autorizou a execução do estudo.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 ADAPTAÇÃO DOS RASTREADORES AO LOCAL DA PESQUISA

Dos 13 rastreadores previstos pelo IHI, em dois deles ocorreram ajustes para a realidade da Instituição pesquisada, os demais foram mantidos conforme o original (Quadro 4).

Foi identificada a necessidade de ajuste para o rastreador (M10), cuja redação era uso de antiemético: Droperidol, Ondansetrona, Prometazina, Hidroxizine, Metoclopramida, trimetobenzamida ou Proclorperazina, e foi modificada para presença de náusea/vômito e o uso dos medicamentos: Ondansetrona, Prometazina e Metoclopramida. Esta composição foi realizada, considerando a lista de itens padronizados e a ampla utilização deste grupo de medicamentos, devido à forte característica cirúrgica da Instituição, a inclusão da presença de náusea ou vômito foi estabelecida para aumentar a possibilidade de o rastreador indicar evento adverso a medicamento. Para o rastreador (M13) destinado à definição local, optou-se por "transferência para a Unidade de Terapia Intensiva". Essa escolha foi adotada apesar de este item não ter captado nenhum evento nos testes preliminares, juntamente com os outros propostos (uso de Hidrocortisona, Protamina, Glicose hipertônica). A decisão foi estabelecida com base nos resultados obtidos em outras pesquisas nacionais (CANO; ROZENFELD, 2009; ROZENFELD *et al.*, 2009; ROQUE; MELO 2010; ROZENFELD; GIORDANI; COELHO, 2013).

QUADRO 4 - LISTA DE RASTREADORES PROPOSTA PELO IHI 2009 E RESULTADO APÓS ADAPTAÇÃO LOCAL

CÓDIGO	RASTREADORES IHI	RASTREADORES APÓS AJUSTE LOCAL
M1	<i>Clostridium difficile</i> positivo nas fezes	Mantido
M2	TTPA > 100 segundos	Mantido
M3	RNI > 6	Mantido
M4	Glicemia < 50mg/dL	Mantido
M5	Elevação creatinina sérica 2x valor normal	Mantido
M6	Fitomenadiona	Mantido
M7	Difenidramina	Mantido
M8	Flumazenil	Mantido
M9	Naloxona	Mantido
M10	Antieméticos: Droperidol, Ondansetrona, Prometazina, Hidroxizine, Metoclopramida, Trimetobenzamida ou Proclorperazina	Ajustado Antieméticos: Metoclopramida, Ondansetrona ou Prometazina e náusea/vômito
M11	Sedação excessiva, hipotensão	Mantido
M12	Suspensão abrupta de medicamento	Mantido
M13	Definição local	Definido Transferência para UTI

FONTE: *Institute for Healthcare Improvement* e autor

A utilização das informações disponíveis no sistema informatizado hospitalar, dados de internação, diagnóstico, medicamentos utilizados e resultados dos exames laboratoriais, trouxe benefício, visto que proporcionou maior rapidez para a obtenção das informações sobre os pacientes, sem prejuízo de conteúdo, uma vez que os registros digitais se apresentaram fidedignos quando foram comparados ao conteúdo dos prontuários físicos.

## 5.2 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram avaliados 192 prontuários de pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade, com predomínio de 66,1% do sexo feminino; a idade média foi de 50,7 anos (Desvio padrão 16,1) e amplitude de 18 a 94 anos; destes, 29,2% dos pacientes eram idosos (acima 60 anos). Entre outros aspectos encontrados, faziam uso de tabaco 20,3%, álcool 14,6% e drogas ilícitas 1,6%; eram alérgicos a medicamento 10,9%, obesos 12,0% (IMC  $\geq$  30) e apresentavam alguma comorbidades 68,8% (Tabela 1).

TABELA 1 - VARIÁVEIS ESTUDADAS RELACIONADAS AOS PACIENTES, SEGUNDO A FREQUÊNCIA, HOSPITAL DE ENSINO - 2011

VARIÁVEL	FREQUÊNCIA	
	n	(%)
Idade		
18(Min.) 94(Máx.) 50,7(Média) 16,1(DP)		-
50,5 (Mediana)		
Faixa etária		
Adulto (18 a 59 anos)	136	70,8
Idoso (60 a 94 anos)	56	29,2
Sexo		
Feminino	127	66,1
Masculino	65	33,9
Comorbidade		
Ausente	60	31,3
Presente	132	68,8
Uma comorbidade	53	27,6
Duas comorbidades	35	18,2
Três comorbidades	21	10,9
Quatro a nove comorbidades	23	12,1
Uso de tabaco		
Sim	39	20,3
Não	85	44,3
Ex-fumante	33	17,2
Não informado	35	18,2
Uso de álcool		
Sim	28	14,6
Não	111	57,8
Ex-usuário	11	5,7
Não informado	42	21,9
Uso de drogas ilícitas		
Sim	3	1,6
Não	48	25,0
Ex-usuário	1	0,5
Não informado	140	72,9
Alergia a medicamento		
Sim	21	10,9
Não	72	37,5
Não informado	99	51,6
Obesidade		
Sim	23	12,0
Não	84	43,8
Não informado	85	44,3

FONTE: O autor

Praticamente a metade das internações foram cirurgias eletivas (51,0%) e as demais, por urgência clínica. Os pacientes ficaram hospitalizados de 2 a 108 dias, apresentado tempo médio de internação de 10,1 dias (Desvio padrão 14,3) (Tabela 2).

Dentre os diagnósticos com maior frequência, destacam-se: Doenças do Aparelho Digestivo (18,2%), Doenças do Aparelho Geniturinário (16,7%) e Doenças do Aparelho Circulatório (13,5%). Realizaram procedimento cirúrgico 68,2% e 19,3 % utilizaram a Unidade de Terapia Intensiva. Como desfecho das internações, 95,8% receberam alta médica e 4,2% foram a óbito (Tabela 2).

TABELA 2 - VARIÁVEIS ESTUDADAS RELACIONADAS À INTERNAÇÃO, SEGUNDO A FREQUÊNCIA, HOSPITAL DE ENSINO, 2011

VARIÁVEL	Frequência	
	n	%
Tempo de internação 2(Min) 108(Máx.) 10,1(Media) 14,3 (DP) 5,0 (Mediana)		-
Diagnóstico		
Doenças Ap. Digestivo	35	18,2
Doenças Ap. Geniturinário	32	16,7
Doenças Ap. Circulatório	26	13,5
Outros	99	51,6
Tipo de internação		
Cirurgia eletiva	98	51,0
Urgência	94	49,0
UTI		
Sim	37	19,3
Não	155	80,7
Procedimento cirúrgico		
Sim	131	68,2
Não	61	31,8
Condições de alta		
Médica	184	95,8
Óbito	8	4,2

FONTE: O autor

### 5.3 DESEMPENHO DOS RASTREADORES E OS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS

Na avaliação dos 192 pacientes da amostra, foi detectada a presença de rastreadores 196 vezes (Tabela 3); estes rastreadores estavam distribuídos em 100 prontuários (52,1%). Em 32 casos (16,3%) os rastreadores foram responsáveis pela sinalização dos EAM

O rastreador encontrado com maior frequência foi M11- sedação excessiva, hipotensão (46), e possibilitou a identificação de três eventos adversos a medicamentos; posteriormente o M10- uso de antiemético com presença de náusea e (ou) vômito (44) detectou cinco casos; M5- elevação da creatinina duas vezes o valor normal (28), três casos; M13- transferência para UTI (22) um caso; merece ênfase o M12- suspensões abruptas de medicamentos (22) que sinalizou 11 eventos.

Com menor frequência o rastreador, M6- uso de fitomenadiona (11) identificou dois casos de EAM; M4- glicemia inferior a 50mg/dL (8), com três casos; M3- resultado de RNI superior a seis (5), 2 casos. O M7- uso de Difenidramina (2) e a M1- presença de *Clostridium difficile* nas fezes (1) assinalaram um evento cada.



O (M8) uso de flumazenil e M9- naloxona (1) e o M2- TTPA superior a 100 segundos (5) não revelaram eventos. Entre todos os casos de EAM determinados, sete não o foram por rastreador (Tabela 3).

TABELA 3 - FREQUÊNCIA DE RASTREADORES, SEGUNDO A AUSÊNCIA OU PRESENÇA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS, HOSPITAL DE ENSINO - 2011

LISTA DE RASTREADOR	TOTAL n	SEM EAM		COM EAM	
		n	%	n	%
M11-Sedação excessiva, hipotensão	46	43	93,5	3	6,5
M10-Antiemético e náusea e (ou) vômito	44	39	88,6	5	11,4
M5-Creatinina sérica 2 vezes o valor normal	28	25	89,3	3	10,7
M13-Transferência para UTI	22	21	95,5	1	4,5
M12-Suspensão abrupta de medicamento	22	11	50,0	11	50,0
M6-Uso de Fitomenadiona	11	9	81,8	2	18,2
M4-Glicemia inferior a 50mg/dL	8	5	62,5	3	37,5
M2-TTPA superior a 100 segundos	5	5	100,0	0	0,0
M3-Resultado de RNI superior a 6	5	3	60,0	2	40,0
M7-Difenidramina	2	1	50,0	1	50,0
M1-Presença de <i>C. difficile</i>	1	0	0,0	1	100,0
M8-Flumazenil	1	1	100,0	0	0,0
M9-Naloxona	1	1	100,0	0	0,0
TOTAL	196	164	83,7	(1)32	16,3

FONTE: O autor

(1) Em seis casos, dois rastreadores sinalizaram o EAM; em sete casos, nenhum rastreador indicou EAM.

As informações eletrônicas presentes nas prescrições médicas, nos dados de resultados laboratoriais e as transferências para UTI, utilizados como única fonte, ou seja, sem consulta aos prontuários físicos, revelaram a presença de 69 (35,2%) rastreadores (etapa 1). Esses rastreadores contribuíram posteriormente (etapa 2) para a identificação de 10 eventos adversos a medicamentos. Para a constatação do rastreador M13- suspensão abrupta de medicamento, foi necessária a revisão dos prontuários. Apesar de esse rastreador ser diretamente relacionado à prescrição médica, foi necessária a obtenção de informações complementares. Dessa forma, possibilitou a distinção entre as mudanças de conduta, justificadas pelo plano terapêutico, da retirada inesperada do medicamento.

Em 2011 a avaliação de 192 casos identificou uma frequência de 17,2% de eventos adversos a medicamentos (33 EAM/192 casos). Destes, 2,6% EAM (5 EAM/192 casos) foram responsáveis pela internação do paciente, enquanto os outros 14,6% EAM (28 EAM/192 casos) ocorreram durante o período de permanência na Instituição (Tabela 4). Neste estudo cada paciente foi acometido por apenas um evento adverso a medicamento. Os pacientes hospitalizados em decorrência de evento adverso a medicamento não apresentaram outro EAM durante o período de internação.

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DE EVENTOS ADVERSOS E PACIENTES COM EVENTOS ADVERSOS, SEGUNDO A ORIGEM INTRA E EXTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO - 2011

VARIÁVEL	TOTAL		INTRA-HOSPITALAR		EXTRA-HOSPITALAR	
	n	%	n	%	n	%
Eventos adversos	53	27,6	47	24,5	6	3,1
Evento adverso a medicamento	33	17,2	28	14,6	5	2,6
Outros eventos adversos não relacionado ao medicamento	20	10,4	19	9,9	1	0,5
Pacientes com eventos adversos	45	23,4	39	20,3	6	3,1
Pacientes c/ evento adverso a medicamento	33	17,2	28	14,6	5	2,6
Pacientes c/ outros eventos adversos não relacionados ao medicamento	12	6,2	11	5,7	1	0,5

FONTE: O autor

NOTA: Cinco pacientes com EAM tiveram oito outros eventos adversos concomitantes.

O tempo total referente à hospitalização dos 192 pacientes foi de 1948 dias (média 10,1; DP 14,3; mediana 5), representando um índice de 14,4 EAM/1000 pacientes dia (28 EAM/1948 dias) (Figura 3).

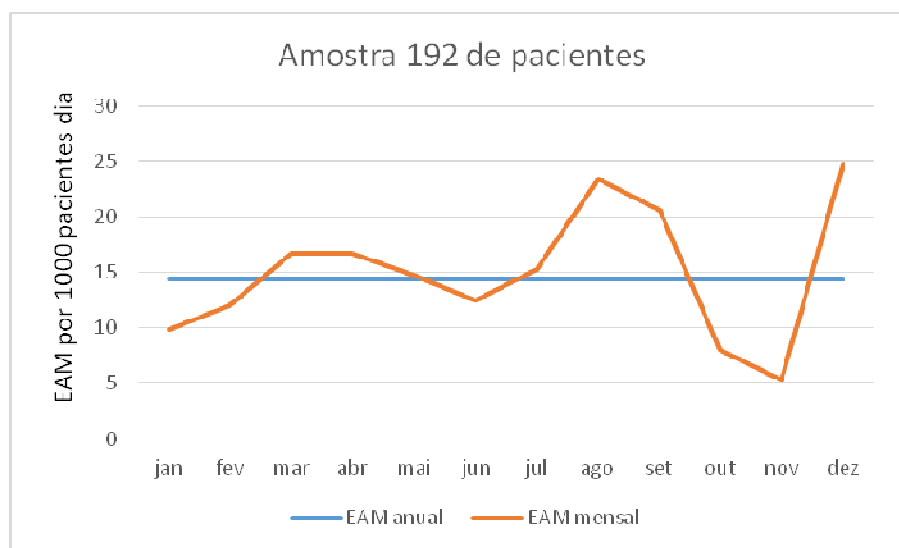


FIGURA 3 - INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS POR 1000 PACIENTES-DIA, SEGUNDO OS MESES DO ANO, NOS CASOS INTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO - 2011

FONTE: O autor

Ao longo dos doze meses de avaliação ocorreram oscilações nas frequências de eventos encontradas, e em agosto foi registrado o maior número de EAM 33,3 por 100 pacientes (3/9) (Figura 4). Uma média 527 internações foram constatadas durante os meses de junho a setembro (período de greve dos colaboradores), enquanto nos demais meses este dado foi de 876 hospitalizações.

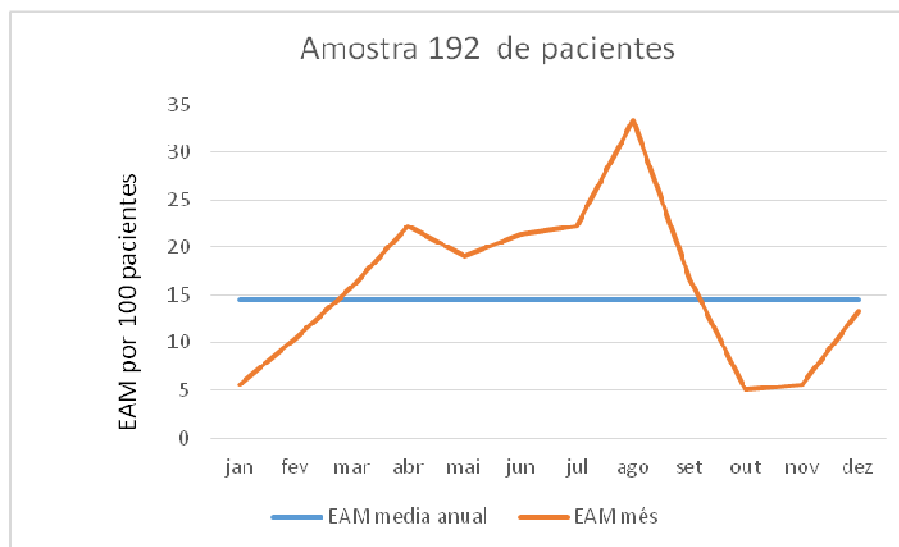


FIGURA 4 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS, SEGUNDO OS MESES DO ANO, NOS CASOS INTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO, 2011

FONTE: O autor

Alguns resultados foram apresentados contendo a descrição intra-hospitalar e extra-hospitalar. Os cálculos das frequências para ambos os grupos consideraram como amostra total os 192 pacientes. As denominações intra e extra-hospitalar se referem à origem dos EAM na amostra avaliada.

Os eventos adversos a medicamentos intra-hospitalar encontrados neste estudo (28) foram confrontados com os dados registrados de notificações voluntárias do período correspondente, disponíveis na Instituição. Não houve correspondência em nenhum dos casos, entre as 34 notificações espontâneas de EAM recebidas.

Neste estudo, cinco pacientes que apresentaram EAM intra-hospitalar foram acometidos de oito outros incidentes com dano, como reação transfusional (1), acidente vascular encefálico (1), meningite hospitalar (1), broncoaspiração (2), úlcera por pressão (2) e pneumonia associada à ventilação mecânica (1). Em outros onze pacientes que não foram acometidos por EAM foram relatados, Infecção urinária, perfuração de vesícula biliar com eletrocautério, úlcera por pressão (3), reação transfusional, pneumotórax, perfuração do peritônio, infecção de sítio cirúrgico, lesão de ramo femural e sangramento em divertículo. Ao total 19 incidentes com dano foram descritos a nível intra-hospitalar, representando uma frequência de 9,9% de eventos adversos (19/192) (Tabela 4), excluído os EAM. Um paciente que foi admitido no hospital já intubado, teve agravamento do quadro respiratório, e após extubação, na ponta do tubo foi encontrada uma goma de mascar. Todas essas ocorrências estavam claramente descritas no prontuário. Para contabilização geral, considerando a ocorrência de dano aos pacientes, independente da natureza (envolvendo medicamento ou não), foram identificados em 20,3% (39/192) das internações, a ocorrência de algum prejuízo durante o período de hospitalização; e 24,5% (47/192) a proporção de eventos adversos por 100 pacientes (Tabela 4).

Nos 28 (100%) casos em que o evento adverso a medicamento ocorreu durante o período de hospitalização, em 27 (96,3%) houve a necessidade de intervenção, devido ao dano temporário e em um (3,6%) caso o evento contribuiu ou resultou na morte do paciente; nos incidentes transcorridos no ambiente extra-hospitalar os cinco (100%) casos resultaram em hospitalização e causaram danos aos pacientes. Não ocorreram casos classificados que resultaram em dano permanente ou necessidade de suporte à vida (Tabela 5).

TABELA 5 - CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS, SEGUNDO A CONSEQUÊNCIA AO PACIENTE, NOS CASOS INTRA E EXTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO - 2011

CONSEQUÊNCIA AO PACIENTE L	FREQUÊNCIA			
	Intra-hospitalar		Extra-hospitalar	
	n	%	n	%
Necessidade de intervenção e causou dano temporário	27	96,3	0	0,0
Resultou no início ou prolongamento da hospitalização e causou dano	0	0,0	5	100,0
Resultou em dano permanente	0	0,0	0	0,0
Necessidade intervenção para suporte à vida	0	0,0	0	0,0
Contribuiu ou resultou na morte	1	3,6	0	0,0

FONTE: O autor

A causalidade nos casos intra-hospitalar foi classificada como definida (1), provável (13), possível (14), nenhum caso foi classificado como duvidoso. Nas ocorrências extra-hospitalar o julgamento foi provável em três casos e possível em dois (Tabela 6).

TABELA 6 - CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS, SEGUNDO A CAUSALIDADE, NOS CASOS INTRA E EXTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO - 2011

CAUSALIDADE	FREQUÊNCIA			
	Intra-hospitalar		Extra-hospitalar	
	n	%	n	%
Definida	1	3,6	0	0,0
Provável	13	46,3	3	60,0
Possível	14	50,0	2	40,0
Duvidosa	0	0,0	0	0,0

FONTE: O autor

Nos 28 casos intra-hospitalar foi atribuída aos analgésicos a maior frequência de eventos adversos a medicamento (10), seguida de antibacterianos (6), medicamentos usados em Diabetes (3), antitrombóticos (2) e antiepiléticos (2). Também foram relacionados (1) as classes: psicoléptico, antimicótico, antiviral, antimicobacteriano e meio de contraste (Tabela 7).

Nos casos extra-hospitalar, os analgésicos e os agentes antitrombóticos foram relacionados à ocorrência de dois eventos adversos a medicamento cada e um agente antineoplásico a um caso (Tabela 7).

TABELA 7- CLASSES DOS MEDICAMENTOS RELACIONADOS A EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS, DE ACORDO COM O SEGUNDO NÍVEL DA CLASSIFICAÇÃO ANATOMICAL THERAPEUTIC CHEMICAL (ATC), NOS CASOS INTRA E EXTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO - 2011

CÓDIGO - CLASSE ATC	FREQUÊNCIA			
	Intra-hospitalar		Extra-hospitalar	
	n	%	n	%
N 02- Analgésico	10	35,7	2	40,0
J 01- Antibacteriano de uso sistêmico	6	21,4	0	0,0
A 10- Medicamento usado em Diabetes	3	10,7	0	0,0
B 01- Agente Antitrombótico	2	7,1	2	40,0
N 03- Antiepilético	2	7,1	0	0,0
N 05- Psicoléptico	1	3,6	0	0,0
J 02- Antimicótico uso sistêmico	1	3,6	0	0,0
J 05- Antiviral uso sistêmico	1	3,6	0	0,0
J 04- Antimicobacteriano	1	3,6	0	0,0
V 08- Meios de Contraste	1	3,6	0	0,0
L 01- Agente Antineoplásico	0	0,0	1	20,0

FONTE: O autor

Foi atribuído à morfina o medicamento com o maior número de EAM (7), seguido de insulina (3). Tramadol e Carbamazepina figuraram com duas ocorrências cada no âmbito intra-hospitalar.

Os eventos intra-hospitalar com maior frequência foram náusea e vômito, com cinco ocorrências, seguidos de *rash*, hipoglicemia, disfunção renal, com três situações cada. O evento de maior gravidade, disfunção renal, foi atribuído ao uso de vancomicina, que contribuiu para a morte do paciente. Houve ainda descrições de hipotensão e retenção urinária com dois eventos cada. Também foram identificados diarreia, hematoma, sangramento nasal, edema periorbitário, pápula, prurido, rigidez muscular, tontura, leucopenia, sonolência, desorientação e alucinações (Tabela 8).

TABELA 8 - DESCRIÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS, SEGUNDO A FREQUÊNCIA E MEDICAMENTO ATRIBUÍDO, NOS CASOS INTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO - 2011

DESCRIÇÃO EAM	FREQUÊNCIA		MEDICAMENTO
	n	%	
Náusea e (ou) vômito	(1)5	17,8	Morfina Tramadol Ceftriaxona RIPE <sup>(2)</sup>
Rash	3	10,7	Sulfametoxazol+trimetoprima Ciprofloxacino Meropenem
Hipoglicemia	3	10,7	Insulina
Disfunção renal	3	10,7	Ioversol Vancomicina Anfotericina B
Hipotensão	2	7,1	Morfina
Retenção urinária	2	7,1	Morfina Tramadol
Diarreia	1	3,6	Piperacilina+tazobactam
Hematoma	1	3,6	Varfarina
Sangramento nasal	1	3,6	Estreptoquinase
Edema periorbitário	1	3,6	Dipirona
Pápula	1	3,6	Carbamazepina
Prurido	1	3,6	Morfina
Rigidez muscular	1	3,6	Haloperidol
Tontura	1	3,6	Morfina
Leucopenia	1	3,6	Ganciclovir
Sonolência, desorientação e alucinações	1	3,6	Carbamazepina

FONTE: O autor

(1) Dois casos de náusea e (ou) vômito foram atribuídos a morfina.

(2) Rifampicina+Isoniazina+Pirazinamida+Etambutol.

Nos eventos adversos a medicamentos sucedidos antes da hospitalização dos pacientes (extra-hospitalar), ocorreram dois casos de melena por hemorragia digestiva, atribuídos à associação medicamentosa de Ácido acetilsalicílico 100mg (AAS) com Diclofenaco sódico e com Prednisona; dois EAM foram imputados ao uso de Varfarina (hematoma e sangramento nasal) e o desenvolvimento de cistite hemorrágica referido ao uso de ciclofosfamida (Tabela 9).

TABELA 9 - DESCRIÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS, SEGUNDO A FREQUÊNCIA E MEDICAMENTO ATRIBUÍDO, NOS CASOS EXTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO - 2011

DESCRIÇÃO EAM	FREQUÊNCIA		MEDICAMENTO ATRIBUÍDO
	n	%	
Melena	2	40,0	AAS+ Diclofenaco sódico AAS+ Prednisona
Hematoma	1	20,0	Varfarina
Sangramento nasal	1	20,0	Varfarina
Cistite hemorrágica	1	20,0	Ciclofosfamida

FONTE: O autor

Na avaliação comparativa entre as variáveis e a presença ou ausência de EAM, foram encontrados valores significantes estatisticamente ( $p\text{-valor} < 0,05$ ), para o tempo de internação, utilização da UTI e pacientes com quatro ou mais comorbidades (Tabela 10). Para as demais – sexo, tipo de alta, motivação da internação, idade média, faixa etária, outros fatores e procedimento clínico ou cirúrgico –, não foram verificadas magnitude estatística ( $p\text{-valor} > 0,05$ ) (Tabela 10).

TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS, SEGUNDO A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO, NOS CASOS INTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO - 2011

VARIÁVEL	COM EAM		SEM EAM		TOTAL	p-VALOR
	n	%	n	%		
Tempo de internamento em dias	19,9 (média) DP 21,4 15,00 (mediana)		8,5 (média) DP 12,0 4,00 (mediana)		1948 d	<0,001
Sexo						
Feminino	17	13,4	110	86,6	127	0,511
Masculino	11	16,9	54	83,1	65	
Tipo de-alta						
Médica	25	13,6	159	86,4	184	0,094
Óbito	03	37,5	05	62,5	08	
Motivo da Internação						
Cirurgia eletiva	14	14,3	84	85,7	98	0,905
Emergência	14	14,9	80	85,1	94	
Idade média <sup>(1)</sup>	53,7 (DP13,5)		50,2 (DP16,5)			0,230
Faixa etária <sup>(1)</sup>						
Adulto (18-59 anos)	19	14,0	117	86,0	136	0,708
Idoso (60-94anos)	09	16,1	47	83,9	56	
Comorbidades						
Um	06	11,3	47	88,7	53	0,429
Duas	04	11,0	31	88,6	35	0,791
Três	06	28,6	15	71,4	21	0,054
Quatro ou mais	07	30,4	16	69,6	23	0,022
Outros fatores						
Álcool	06	21,4	22	78,6	28	0,296
Drogas ilícitas	02	66,7	01	33,3	03	0,061
Tabaco	10	25,6	29	74,4	39	0,169
Alergia	04	19,0	17	81,0	21	0,458
Obesidade	04	17,4	19	82,0	23	1,00
UTI						
Utilizou	17	45,9	20	54,1	37	<0,001
Não utilizou	11	7,1	144	92,9	155	
Procedimento						
Cirúrgico	21	16,0	110	84,0	131	0,405
Clinico	07	11,5	54	88,5	61	

FONTE: O autor

(1) Idade apresentada como variável contínua e categórica.



As variáveis que apresentaram p-valor inferior a 0,20 e ajustadas para o sexo e idade (adulto/idoso) foram avaliadas por análise multivariada, exceto uso de drogas ilícitas, devido ao baixo número de dados informados para esta variável (3), sendo que os pacientes que utilizaram a UTI obtiveram OR 11,54 (4,11-32,37) e valor de  $p < 0,001$  indicando associação positiva entre estar hospitalizados na UTI e apresentar EAM (Tabela 11).

TABELA 11 - RESULTADOS DA ANÁLISE BIVARIADA E MULTIVARIADA, *ODDS RATIO* (OR), INTERVALO DE CONFIANÇA 95% (IC 95%) E VALOR DE P, SEGUNDO A OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS INTRA-HOSPITALAR, HOSPITAL DE ENSINO - 2011

VARIÁVEL	ANÁLISE BIVARIADA OR (IC 95%)	p-VALOR	ANÁLISE MULTIVARIADA OR (IC 95%)	p-Valor
Condições de alta				
Médica/Óbito	0,26 (0,06 a 1,16)	0,094	-	-
Uso de tabaco				
Sim/Não	1,91 (0,75- 4,84)	0,169	-	-
Sexo				
Feminino	0,76(0,33-1,73)	0,511	-	-
Masculino	1,32(0,58-,3,01)	0,511	-	-
Adulto	0,85(0,36-2,01)	0,708	-	-
Idoso	1,18(0,50-2,80)	0,708	-	-
Utilização da UTI				
Sim/Não	11,13 (4,56 a 27,12)	<0,001	11,54 (4,11-32,37)	<0,001
N.º e Comorbidades				
3	2,71 (0,95 a 7,72)	0,054	-	-
4 ou mais	3,08 (1,14- 8,37)	0,003	-	-
Tempo de internamento				
Mediana= 14,00	-	<0,001	-	-

FONTE: O autor

#### 5.4 CONTROLE DE QUALIDADE DOS DADOS

Na verificação de confiabilidade relativa à primeira etapa, a concordância entre os acadêmicos/pesquisador e o enfermeiro, na identificação de casos sem a presença de rastreador, foi perfeita (100%), nos 17 casos avaliados (Kappa =1,0) (Tabela 12).

Na avaliação da segunda etapa, nos casos que continham rastreador, porém sem a ocorrência de evento adverso a medicamento, realizada pelo pesquisador e analisada pela comissão multiprofissional, de 13 casos, houve concordância substancial em 92,3% dos casos, (Kappa= 0,63) e um caso divergente (Tabela 12).

O caso em que ocorreu discordância foi relacionado ao rastreador (M 12) suspensão abrupta de medicamento. Neste caso, o pesquisador interpretou como rastreador presente e a comissão julgou que se tratava de alteração de conduta terapêutica. Diante disso, para diminuir o risco de interpretação equivocada, todos os casos de rastreador positivo para este requisito foram revisados pelo pesquisador e não houve necessidade de reconsideração em nenhum caso.

TABELA 12 - CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADORES EM RELAÇÃO A RASTREADOR AUSENTE E RASTREADOR PRESENTE SEM EAM, HOSPITAL DE ENSINO - 2011

VARIÁVEL	N	KAPPA	p-Valor
Rastreador ausente	17	1,0	< 0,001
Rastreador presente sem EAM	13	0,63	0,015

FONTE: O autor

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 RESULTADOS DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

A frequência total de eventos adversos a medicamentos, intra e extra-hospitalar, obtidos nesta pesquisa, foi de 17,2%. Para avaliação deste dado há necessidade de distinção entre os eventos adversos a medicamentos observados durante o período de hospitalização (14,6%) e os ocorridos antes dela (2,6%), os quais foram responsáveis pela internação.

#### 6.1.1 Eventos adversos a medicamentos ocorridos durante a permanência no Hospital

A proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos a medicamentos durante a hospitalização foi de 14,6%, resultado superior quando comparado a 8,7%, indicado por metanálise de estudos observacionais (MARTINS; GIORDANI; ROZENFELD, 2014). Nesta Metanálise, que avaliou 28 estudos, publicados entre 2000 e 2013, foi incluída uma estratificação por método de pesquisa do EAM, entre notificação voluntária estimulada, revisão de prontuário e acompanhamento prospectivo. Dessa forma, foi possível verificar que os dados derivados de estudos que se utilizaram da estratégia de averiguação retrospectiva em registros clínicos dos pacientes, por meio da utilização de rastreadores propostos pelo IHI, obtiveram resultados de 11,8 a 15,6% (MARTINS; GIORDANI; ROZENFELD, 2014). Assim, a frequência identificada neste trabalho encontra-se dentro do intervalo de incidência detectados por pesquisas que utilizam método semelhante.

Os eventos adversos a medicamentos receberam classificação como definido ou provável ou possível e, sob a óptica da gravidade ocasionada aos pacientes, a necessidade de intervenção e a ocorrência de danos temporários representaram 96,3% dos casos. Este resultado foi superior a outros estudos, os quais obtiveram 79,9% (ROZICH; HARADEN; RESAR, 2003) e 84,1% (GIORDANI; ROZENFELD; MARTINS, 2014), indicando que, geralmente, há maior prevalência para danos

menos críticos. Entretanto, apesar de resultarem em prejuízo menor, são relevantes por contribuírem para aumento do sofrimento dos pacientes.

A possível contribuição de um evento adverso para o óbito de um paciente foi o caso mais crítico encontrado neste estudo. Este fato ocasionou maior dificuldade para julgar se o desfecho foi em consequência da evolução natural da doença ou relacionado ao medicamento. Neste caso foi necessária uma discussão mais aprofundada e a experiência da equipe multiprofissional foi importante, para a definição do evento. A dificuldade de análise de ocorrências similares também foi descrita por Davies *et al.*, em avaliação prospectiva para pesquisa de RAM, neste estudo de coorte, houve a oportunidade para a discussão da situação com a equipe clínica e possibilitou a ponderação de fatores individuais dos pacientes, relacionados à própria doença e à inclusão de questões sociais que poderiam interferir no caso (DAVIES *et al.*, 2009).

A idade média entre os pacientes que manifestaram EAM apresentou-se superior (53,9 anos), quando comparada aos pacientes que não experimentaram EAM (50,2 anos), porém sem significância estatística. A mediana do tempo de internação de 15 dias, para os pacientes que tiveram evento adverso a medicamento, foi significativamente mais elevado, comparado a quatro dias dos pacientes sem EAM. Esses valores distintos relacionados ao tempo de permanência no hospital têm sido reproduzidos por outros estudos (ROZENFELD, GIORDANI, COELHO, 2013), entretanto em nosso estudo o tempo de hospitalização não manteve significância estatística, após regressão logística.

Em pesquisa realizada em Instituição com características similares, em relação ao atendimento terciário ao SUS, número de leitos, atendimento clínico e cirúrgico, idade média dos pacientes e predominância de internações de clientes do sexo feminino, Rosenfeld, Giordani e Coelho (2013), reportaram que os pacientes mais graves, considerando a maior possibilidade de intervenções, aumento do risco de complicações pelos procedimentos e por interações entre medicamentos e a enfermidade, apresentaram EAM em maior proporção que os demais. Este dado é reforçado pelo resultado obtido neste estudo, tendo em vista que na análise multivariada foi identificada associação positiva entre a ocorrência de EAM e os pacientes que foram hospitalizados na Unidade de Terapia Intensiva.

Os fármacos que mais tiveram associação com a ocorrência de danos aos pacientes foram os analgésicos e os antibacterianos, situação semelhante à descrita

por Souza, que identificou em estudo de revisão sistemática e metanálise, que os grupos que atuam no Sistema Nervoso e os anti-infecciosos causaram mais EAM (SOUZA, 2013). A morfina foi o medicamento mais frequentemente imputado aos EAM, resultado também observado por outra pesquisa, que detectou que os analgésicos opiáceos figuraram entre os medicamentos mais usualmente implicados em reações adversas a medicamentos. Neste estudo Davies *et al.* fizeram reflexão, citando que alguns grupos de fármacos têm se repetido ao longo dos anos nas pesquisas, como causadores de prejuízo, e as lições dessas evidências não estão sendo colocadas em prática e resultando em prevenção (DAVIES *et al.*, 2009).

Durante a ocorrência de greve dos profissionais de saúde entre 15/06 a 27/09, observou-se uma diminuição do número de pacientes hospitalizados (876 internações para 527). Em agosto foi registrada a maior proporção de pacientes com EAM (1/3). Vários fatores podem ter contribuído para este resultado, entre eles o impacto de redução do tamanho da equipe para prestação do serviço, ocasionando aumento de horas adicionais, para os profissionais que permaneceram trabalhando. O impacto da carga horária extra e a ocorrência de evento adverso apresentaram associação positiva em estudo realizado por Olds e Clarke (2010). Entretanto, quando se verificam os dados de dezembro, tendo em vista a proporção de EAM por paciente dia, o resultado desconstrói a informação acima. Dessa forma, a oscilação da ocorrência dos eventos adversos, ao longo dos meses, merece uma análise mais aprofundada, um estudo de longo prazo, incluindo outros elementos que podem apoiar a avaliação, entre eles o número de doses de medicamentos administrados, análises de evitabilidade, gravidade dos pacientes, entre outros.

#### 6.1.2 Admissões por eventos adversos a medicamentos acometidos extra-hospitalar

Neste estudo, cinco pacientes (2,6%) foram hospitalizados em decorrência de prováveis ou possíveis eventos adversos a medicamento. Destes, quatro tinham idade superior a 67 anos, sendo três mulheres. Em avaliação de internações, motivadas por EAM, Mastroianni *et al.* (2009) e Pirmohamed *et al.* (2004) encontraram resultados superiores, 15,5% e 6,5% respectivamente, sendo mais frequente entre mulheres e pacientes idosos. A taxa relativamente inferior, encontrada em nosso

estudo, pode estar relacionada a uma menor ocorrência de hospitalização resultante de EAM, ou os dados podem estar subestimados, considerando o método de investigação utilizado na pesquisa, aliado aos critérios de seleção. O tempo mínimo estabelecido de permanência pode ter excluído pacientes cujo EAM tivesse sido de resolução inferior a 48 horas. Entretanto, os resultados obtidos sinalizam a importância da inclusão de trabalhos de orientação sobre o uso correto de medicamentos e os riscos de interações, dirigidos a pacientes com idade superior a 60 anos, atendidos em ambulatorios ou em momento que antecede a alta hospitalar, com intuito de diminuir os riscos de danos ocasionados por medicamentos.

Os problemas hemorrágicos motivaram todos os casos de hospitalização devido a EAM, o AAS (100mg) e a varfarina, destacam-se entre os fármacos mais relacionados aos incidentes com dano. Este dado tem consonância com estudo prospectivo realizado com 18.820 pacientes. Neste estudo, o AAS em baixas doses, os diuréticos, a varfarina e os anti-inflamatórios foram os medicamentos mais frequentemente comprometidos com a admissão, e a reação mais comum foi sangramento gastrointestinal (PIRMOHAMED *et al.*, 2004).

## 6.2 DESEMPENHO DOS RASTREADORES

Por meio da sinalização de possíveis eventos adversos a medicamentos indicados por rastreador foi possível a identificação 23 casos (28). Em cinco pacientes os eventos adversos foram reconhecidos por outras informações contidas no prontuário.

Os rastreadores detectados com maior frequência foram: M11- sedação excessiva, hipotensão (46), seguido de M10- uso de antiemético, com presença de náusea e (ou) vômito (44) e M12- suspensão abrupta de medicamento (22). Apesar de não manterem a mesma ordem de classificação, estes rastreadores também figuram entre os três mais observados em outros estudos (GIORDANI *et al.*, 2012; ROZENFELD; GIORDANI; COELHO, 2013). A maior frequência identificada destes rastreadores (M11 e M10) pode ser explicada parcialmente pelo grande número de procedimentos cirúrgicos (131) ocorridos na população estudada.

O rastreador que obteve rendimento mais expressivo (100%) foi a identificação de *Clostridium difficile* presente nas fezes (1), porém foi constatado somente em uma ocasião, seguido de Difenidramina (50%), encontrado em dois prontuários. A suspensão abrupta de medicamento (M12) foi evidenciada com maior frequência, 22 vezes, e sinalizou 10 eventos adversos a medicamentos. Este rastreador merece notoriedade, por ter indicado o maior número de EAM, resultado semelhante a outros trabalhos (ROZICH; HARADEN; RESAR, 2003; ROQUE; MELO, 2010; GIORDANI *et al.*, 2012; ROZENFELD; GIORDANI; COELHO, 2013).

### 6.3 MECANISMO UTILIZADO PARA A DETECÇÃO DE EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO

Apesar das estratégias internas de estímulo à notificação voluntária no hospital, a subnotificação é significativa, sendo assim, a utilização de estratégias complementares para a detecção de eventos adversos se faz necessária. Situação indicada pela ausência de consonância entre os casos constatados no estudo e as notificações internas registradas. Este dado é reforçado por estudo que avaliou 60.599 altas, por meio da comparação de estratégias. Foram utilizados três métodos diferentes de pesquisa: eventos notificados, indicadores de segurança dos pacientes e revisão de prontuário usando rastreadores. Somente em 6% dos casos com eventos adversos identificados por revisão de prontuário, houve descrição por outro método (NAESSENS *et al.*, 2009).

Embora outros trabalhos determinem quais eventos adversos poderiam ter sido evitados (ROQUE, 2009), essa abordagem não foi adotada neste estudo. A metodologia utilizada não preconiza a análise deste requisito, considerando os propósitos que motivaram seu desenvolvimento. A ferramenta "*Global Trigger Tool*" (GRIFFIN; RESAR, 2009) destina-se à mensuração do dano ao paciente independente da evitabilidade, com intuito de identificar o impacto das melhorias na segurança do paciente ao longo do tempo. Contudo, durante a execução do trabalho foram constatadas situações claramente evitáveis, dentre elas, a ocorrência de edema periorbital em paciente que recebeu dipirona. Neste caso, estava claramente descrito nos dados clínicos do cliente a alergia a este medicamento. No Japão, em estudo realizado em

três hospitais terciários, foi concluído que pacientes com história de alergia apresentam maior risco a erros de medicação (MORIMOTO *et al.*, 2010).

A utilização de informações eletrônicas, nas prescrições médicas, dados de resultados laboratoriais e transferência para UTI, com potencialidade para pesquisa de nove dos 13 rastreadores, revelou ser útil como mecanismo para agilizar a detecção dos rastreadores, todavia, não pode ser usada isoladamente, pois revelou 1/3 dos EAM encontrados nesta pesquisa.

#### 6.4 INCIDENTES COM DANO RESULTANTE DO ATENDIMENTO INTEGRAL AO PACIENTE

A ocorrência de prejuízos, derivados do processo de cuidado destinado aos pacientes, incluindo o uso de medicamentos, representa um problema de saúde pública. Nesta pesquisa, foram descritos 24,5% eventos adversos, relacionados a medicamentos ou a outros aspectos do atendimento. Este resultado é superior quando comparado à incidência de 2,9 a 16,6%, obtida por revisão sistemática com nove estudos, publicados até agosto de 2004, por meio da avaliação de 92.063 prontuários. A amplitude encontrada nesta revisão pode ser parcialmente explicada, considerando os objetivos distintos de cada pesquisa, entre avaliação médico-legal e melhoria da qualidade (MENDES *et al.*, 2005). Os dados obtidos em nossa pesquisa revelam um alto índice de agravos ocasionados aos pacientes, assinalando a urgência para a modificação desta realidade.

Por outro lado, a descrição clara nos prontuários dos malefícios ocasionados ao enfermo, apesar de nocivo, aponta a percepção dos problemas, pelos profissionais de saúde. O reconhecimento da sua ocorrência pode ser considerado um fator positivo, uma vez que sinaliza a alteração da cultura de autoproteção. A mudança de comportamento, da omissão de informações que poderiam indicar falhas, para uma prática de exposição dos fatos, é um requisito necessário, para permitir ações proativas, com o objetivo de enfrentamento das adversidades e melhoria na segurança do paciente.



## 6.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os resultados obtidos neste estudo devem ser interpretados cautelosamente, considerando a ausência de um padrão-ouro, que poderia indicar resultados mais próximos dos verdadeiros números de eventos adversos ocorridos.

As pesquisas de uma forma geral podem conter falhas, tendo em vista o modelo de um estudo perfeito. Contudo, neste trabalho foram adotados alguns recursos pontuais, para diminuir a interferência dessas situações nos resultados.

A qualidade das informações dos prontuários e registros incompletos influenciam diretamente os resultados encontrados (THOMAS; PETERSEN, 2003; NAESENS *et al.*, 2009; PAVÃO *et al.*, 2011). Esta condição pode ter revelado frequência de eventos menor, ou seja, subestimado (ROZICH; HARADEN; RESAR, 2003). Como exemplo pode ser destacado o caso da utilização do medicamento naloxona (M9), sem menção alguma a problemas de sedação excessiva ou depressão respiratória. Em alguns casos o evento adverso não estava claramente descrito. Nessas ocasiões foi necessária a avaliação mais aprofundada, para verificar se ocorreu prejuízo ao paciente, sendo que a experiência dos profissionais foi importante para a definição do caso. Em situações semelhantes à descrita acima, o tempo para revisão dos prontuários superou os 20 minutos estabelecidos pela metodologia (GRIFFIN, RESAR, 2009). Entretanto, todos os casos foram julgados e validos pela comissão.

A etapa preliminar de adaptação dos rastreadores/metodologia não foi capaz de apontar a necessidade de alterar o rastreador proposto pelo IHI <sup>7</sup> Difenidramina (M7). O ajuste do critério como antialérgico, adotado por Giordani *et al.* (2012) ou anti-histamínico por Roque (ROQUE; MELO, 2010), teria sido sensível para três dos casos, não identificados por rastreador (n5). Apesar disso, esses eventos foram reconhecidos, por meio da observação de informações relevantes obtidas durante a revisão física dos prontuários realizada na etapa inicial.

A frequência de admissões ocasionadas por EAM (5) obtidos neste estudo não contabilizou pacientes de curta permanência. Estes não foram avaliados, devido ao critério de elegibilidade estabelecido para o estudo.

O mecanismo adotado para verificar a confiabilidade das informações coletadas, por meio da avaliação de controle da qualidade dos dados, teve resultado satisfatório,

indicando que a subjetividade foi baixa, condição de grande importância para estudos desta natureza.

## 6.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo vem ao encontro das recomendações do Programa Nacional de Segurança do paciente, que estimula a realização de pesquisa sobre este tema.

A frequência de eventos adversos a medicamentos encontrada neste estudo indica a dimensão do problema antes desconhecido, revelando que mesmo em instituições bem estruturadas, muito ainda há de ser aprimorado para aumentar a segurança no uso de medicamentos. A implementação de sistema de apoio à decisão clínica na prescrição eletrônica, aliada à farmácia clínica, pode diminuir a ocorrência de eventos adversos e resultar em cuidado mais seguro.

As condições estruturais dos processos de trabalho devem ser robustas a ponto de inviabilizar ou ao menos minimizar o erro. Para tanto, são necessários investimentos com intuito de alcançar esta condição, sendo que este é o grande desafio, pois a implementação de práticas mais seguras, geralmente está associada ao aumento de gastos e nem sempre os recursos financeiros estão disponíveis

A ferramenta utilizada neste estudo é relativamente prática. Para sua aplicação, requer profissionais qualificados, experientes e treinados com compromisso de manutenção do rigor metodológico e a utilização de conceitos harmonizados. Dessa forma, pode favorecer a comparação futura dos resultados. Por meio dela é possível conhecer a frequência de eventos adversos e identificar oportunidades de melhoria e (ou) ajustes, nas estratégias já adotadas, bem como reconhecer quais ações não foram traduzidas em melhoria da assistência prestada

Na aplicação da metodologia, a utilização de informações eletrônicas resultou na otimização do tempo, indicando caminho para facilitar o trabalho. O uso de 13 critérios da lista IHI 2009, comparada com os 19 critérios da lista IHI 2003, demonstrou-se efetivo. O ajuste dos critérios à realidade local é um fator positivo para aumentar a sensibilidade do método.

Os pacientes hospitalizados em Unidade de Terapia Intensiva, merecem uma atenção diferenciada, não só pela complexidade em si, mas também devido ao

maior risco de problemas com medicamentos, considerando a associação positiva, observada neste estudo.

Para a Instituição pesquisada, seria benéfica a implantação de avaliação contínua mensal, utilizando a ferramentas do IHI 2009, com aplicação de todos os módulos, como estratégia conjunta para a identificação de outros eventos adversos não relacionados ao uso de medicamento. O uso dos rastreadores, disponíveis nas informações eletrônicas, em tempo real, para sinalizar a ocorrência de EAM, pode contribuir para a minimização dos danos ocasionados, o estímulo para a notificação e a apropriação dos fatos, para aprendizado e tradução em cuidado mais seguro.

Para estudos futuros, seria útil a determinação de quais eventos adversos a medicamentos poderiam ser evitados, e mensurar, mediante estratégias apropriadas, o número de admissões decorrentes de eventos adversos a medicamentos. Com isso seria possível fortalecer ações que resultam em maior segurança no uso de medicamentos.

## 7 CONCLUSÕES

A frequência de eventos adversos a medicamentos identificados no Hospital pesquisado foi de 17,2%; este resultado inclui eventos adversos a medicamentos que levaram à internação e os acometidos durante o período de hospitalização.

- a) A lista original proposta pelo IHI foi ajustada para os rastreadores M-11 (Antieméticos: Droperidol, Ondansetrona, Prometazina, Hidroxizine, Metoclopramida, Trimetobenzamida ou Proclorperazina) e M-13 (definição local) que receberam a seguinte redação, para M-11 uso dos antieméticos, metoclopramida, ondansetrona ou prometazina e a ocorrência de náusea e vômito; para o rastreador M-13, transferência para a unidade de tratamento intensivo. Os demais rastreadores não foram modificados.
- b) A proporção dos eventos adversos a medicamentos ocorridos durante a internação correspondeu a 14,6%; estes foram classificados quanto à causalidade como possível em 50%, provável 46,3% e definida 3,6%. Quanto à criticidade, 96,3% dos pacientes tiveram necessidade de intervenção e houve dano temporário e em 3,6% (um caso) o evento adverso a medicamento contribuiu ou resultou em morte.
- c) Os eventos adversos a medicamentos, que ocasionaram a admissão hospitalar, resultaram em uma taxa de 2,6%; a causalidade foi classificada como possível em 40% e provável em 60%. Em todos os casos (100%), o evento adverso a medicamento resultou na hospitalização e causou dano temporário ao paciente.
- d) O índice de outros eventos adversos não relacionados a medicamentos encontrados na pesquisa foi de 10,4% (20 Eventos Adversos/196 pacientes).
- e) Foi identificada associação positiva entre estar hospitalizado na Unidade de Terapia Intensiva e a ocorrência de EAM nos casos intra-hospitalar

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Diretrizes para o gerenciamento do risco em farmacovigilância**. 2008. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed498087ae1/Diretrizes\\_para\\_o\\_GRFV.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed498087ae1/Diretrizes_para_o_GRFV.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em: 21 set. 2014.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n.º 04, de 10 de fevereiro de 2009. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n.29, p.42-43, 11 fev. 2009. Seção 1.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Farmacovigilância da Anvisa lança o seu primeiro boletim. **Boletim de Farmacovigilância**, v.1, 2012 Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/fac881804bed0acd9451ddbc0f9d5b29/Farmaco+1.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em 21/09/14.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n.º 36, de 25 de julho de 2013. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n.143, p.32, 26 jul. 2013. Seção 1.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Segurança do paciente**: notificar eventos adversos – cidadão. Disponível em: <<http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/cidadao>>. Acesso em: 26 set. 2014.

ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. **BMJ**, v.327, n.7425, p.1222-1225, 2003.

BAKER, G. R.; NORTON, P. G.; FLINTOFT, V.; BLAIS, R.; BROWN, A.; COX, J.; ETCHELLS, E.; GHALI, W. A.; HÉBERT, P.; MAJUMDAR, S. R.; O'BEIRNE, M.; PALACIOS-DERFLINGER, L.; REID, R. J.; SHEPS, S.; TAMBLYN, R. The Canadian adverse events study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. **Canadian Medical Association Journal**, v.170, n.11, p.1678-1686, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria n.º 529, de 1.º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). **Diário Oficial Da União**, Brasília, DF, n.62, p.43, 02 abr. 2013. Seção 1.

CAMARGO, A. L. **Reações adversas a medicamentos**: uma coorte em hospital universitário. 98f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

CAMARGO, A. L.; FERREIRA, M. B. C.; HEINECK, I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v.62, n.2, p.143-149, 2006.

CANO, F. G.; ROZENFELD, S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. **Cadernos de Saúde Pública**, v.25, (Sup. 3), p.S360-S372, 2009.

CAPUCHO, C.; CARVALHO, F. D.; CASSIANI, S. H. B. **Farmacovigilância: Gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente.** São Caetano do Sul: Yendis, 2011. 303p.

CASTRO, L. L. C.; BEVILAQUA, L. D. P. **Aspectos históricos conceituais e econômicos da farmacovigilância.** Disponível em: <<http://www.ccs.uel.br/espacoparasaude/v4n1/doc/farmacovigilancia.htm>>. Acesso em: 26 set. 2014.

DAVIES, C. E.; GREEN, C. F.; TAYLOR, S.; WILLIAMSON, P. R.; MOTTRAM, D. R.; PIRMOHAMED, M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. **PLoS One**, v.4, n.2, p.e 4439, 2009.

DIAS, M. F. Introdução à farmacovigilância. In: STORPITIS, S.; MORI, A. L. P. M.; YOCHIY, A.; RIBERIO, E.; PORTA, V. **Ciências farmacêuticas: farmácia clínica e atenção farmacêutica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.46-63.

FERNER, R. E. An agenda for UK clinical pharmacology: medication errors. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.73, n.6, p. 912-916, 2012.

FERNER, R. E.; ARONSON, J. K. EIDOS: a mechanistic classification of adverse drug effects. **Drug Safety**, v.33, n.1, p.15-23, 2010.

GIORDANI, F.; ROZENFELD, S.; MARTINS, M. Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v.15, p.71, 2014.

GIORDANI, F.; ROZENFELD, S.; OLIVEIRA, D. F. M.; VERSA, G. L. G. S.; TERCENIO, J. S.; CALDEIRA, L. F.; ANDRADE, L. C. G. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.15, n.3, p.455-467, 2012.

GRIFFIN, F. A.; RESAR, R. K. **IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events.** IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement, 2007.

GRIFFIN, F. A.; RESAR, R. K.; **IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events**. 2.ed. IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement, 2009.

HEINECK, I.; CAMARGO, A. L. Reações adversas a medicamentos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.). **Farmacologia clínica**. Fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p.124-137.

HUG, B.; WITKOWSKI, D. J.; SOX, C. M.; KEOHANE, C. A.; SEGER, D. L.; YOON, C.; MATHENY, M. E.; BATES, D. W. Adverse drug event rates in six community hospitals and the potential impact of computerized physician order entry for prevention. **Journal of General Internal Medicine**, v.25, n.1, p.31-38, 2009.

INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT (IHI). **Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events**. 2004. Disponível em: <[http://www.texashospitalquality.org/collaboratives/partnership\\_for\\_patients/pfp\\_resources/pfp\\_2012\\_conference\\_documents/adverse\\_drug\\_events/5\\_IHITriggerToolforMeasuringAdverseDrugEvents.pdf](http://www.texashospitalquality.org/collaboratives/partnership_for_patients/pfp_resources/pfp_2012_conference_documents/adverse_drug_events/5_IHITriggerToolforMeasuringAdverseDrugEvents.pdf)>. Acesso em: 26 set. 2014.

KELLY, W. N. **Can the Frequency and Risks of Fatal Adverse Drug Events Be Determined?** Disponível em: <[http://www.medscape.com/viewarticle/409711\\_8](http://www.medscape.com/viewarticle/409711_8)>. Acesso em: 13 set. 2014

KLOPOTOWSKA, J. E.; WIERENGA, P. C.; STUIJT, C. C.; ARISZ, L.; DIJKGRAAF, M. G. KUKS, P. F.; ASSCHEMAN, H.; DE ROOIJ, S. E.; LIE-A-HUEN, L.; SMORENBURG, S. M.; WINGS STUDY GROUP. Adverse drug events in older hospitalized patients: results and reliability of a comprehensive and structured identification strategy. **PLOS ONE**, v.8, n.8, p.e71045, 2013.

KOHN, L. T.; CORRIGAN, J. M.; DONALDSON, M. S. **To err is human**: building a safer health system. Washington (DC): National Academy Press, 2000.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v.33, n.1, p.159-174, 1977.

LEWIN, L. **Nebenwirkungen der Arzneimittel**: Pharmakologisch-Klinisches Handbuch. Berlin: August Hirschwald, 1893. Disponível em: <<https://archive.org/details/dienebenwirkunge00lewi>>. Acesso em: 26 set. 2014.

MACEDO, A. F. P. A. **Desenvolvimento e validação de um instrumento de avaliação da imputabilidade de medicamentos a reações adversas**. 176f. Tese (Doutorado em Farmácia Clínica) - Universidade de Coimbra, Coimbra, 2004.

MARTINS, A. C. M.; GIORDANI, F.; ROZENFELD, S. Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v.39, n.6, p.609-620, 2014.

MASTROIANNI, P. C.; VARALLO, F. R.; BARG, M. S.; NOTO, A. R. Contribuição do uso de medicamentos para a admissão hospitalar. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.45, n.1, p.163-170, 2009.

MEDSCAPE. Disponível em: <<http://www.medscape.com/>>. Acesso em: 27 nov. 2013.

MENDES, W. **Avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospital no Brasil**. 113f. Tese (Doutorado em Ciências na área de Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2007.

MENDES, W.; TRAVASSOS, C.; MARTINS, M.; NORONHA, J. C. Revisão dos estudos de avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospitais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.8, n.4, p. 393-406, 2005.

MENEZES, R. F. (Org.). **História da farmácia e dos medicamentos**. Disponível em: <[http://www.miniweb.com.br/ciencias/artigos/lm\\_historiafarmaciamed.pdf](http://www.miniweb.com.br/ciencias/artigos/lm_historiafarmaciamed.pdf)>. Acesso em: 29 set. 2014.

MERCK. Disponível em: <[http://mmspf.msdonline.com.br/pacientes/manual\\_merck/secao\\_02/cap\\_010.html](http://mmspf.msdonline.com.br/pacientes/manual_merck/secao_02/cap_010.html)>. Acesso em: 15 set. 2014.

MORIMOTO, T.; SAKUMA, M.; MATSUI, K.; KURAMOTO, N.; TOSHIRO, J.; MURAKAMI, J.; FUKUI, T.; SAITO, M.; HIRAIDE, A.; BATES, D. W. Incidence of adverse drug events and medication errors in Japan: the JADE study. **Journal of General Internal Medicine**, v.26, n.2, p.148-153, 2010.

NAESSENS, J. M.; CAMPBELL, C. R.; HUDDLESTON, J. M.; BERG, B. P.; LEFANTE, J. J.; WILLIAMS, A. R.; CULBERTSON, R. A. A comparison of hospital adverse events identified by three widely used detection methods. **International Journal for Quality in Health Care**, v.21, n.4, p.301-307, 2009.

NARANJO, C. A.; NARANJO, C. A.; BUSTO, U.; SELLERS, E. M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E. A.; JANECEK, E.; DOMECCQ, C.; GREENBLATT, D. J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v.30, n.2, p.239-245, 1981.



NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION (NCCMERP). **About medication erro**. Disponível em: <<http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>>. Acesso em: 28 jul. 2012.

OLDS, D. M.; CLARKE, S. P. The effect of work hours on adverse events and errors in health care. **Journal of Safety Research**, v.41, n.2, p153-162, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNIDAL DA SAÚDE (OMS). Estrutura concetual da classificação internacional sobre segurança do doente. **Relatório Técnico**, Lisboa, 2011. Disponível em: <[apps.who.int/iris/bitstream/10665/70882/4/WHO\\_IER\\_PSP\\_2010.2\\_por.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70882/4/WHO_IER_PSP_2010.2_por.pdf?ua=1)>. Acesso em: 21 set. 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNIDAL DA SAÚDE (OMS). **La farmacovigilancia**: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos - perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, n.9. Ginebra: OMS, 2004. 6p. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js6166s/>>. Acesso em: 13 set. 2014.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Monitorização da segurança de medicamentos**: diretrizes para criação e funcionamento de um centro de Farmacovigilância. Brasília: OPAS, 2005a. 25p.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Segurança dos medicamentos**: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília. OPAS OMS, 2005b. 18p.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas**. Washington, DC: OPAS, 2011. p.78. (Rede PAHRF Documento Técnico n.5).

PAVÃO, A. L. B.; ANDRADE, D.; MENDES, W.; MARTINS, M.; TRAVASSOS, C. Estudo de incidência de eventos adversos hospitalares, Rio de Janeiro, Brasil: avaliação da qualidade do prontuário do paciente. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.14, n.4, p.651-61, 2011

PINTO, N.; DOLAN, M. E. Clinically relevant genetic variations in drug metabolizing enzymes. **Current Drug Metabolism**, v.12, n.5, p.487-497, 2011.

PIRMOHAMED, M.; JAMES, S.; MEAKIN, S.; GREEN, C.; SCOTT, A. K.; WALLEY, T. J.; FARRAR, K.; PARK, B. K.; BRECKENRIDGE, A. M. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. **BMJ**, v.329, n.7456, p.15-19, 2004.

RESEARCH RANDOMIZER. **Free Random Sampling and Random Assignment**. Disponível em: <<http://www.randomizer.org/>>. Acesso em: 05 fev. 2013.

RISSATO, M. A. R.; ROMANO-LIEBER, N. S.; LIEBER, R. R. Terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar. **Cadernos de Saúde Pública**, v.24,n.9, p.1965-1975, 2008.

ROQUE, K. E. **Avaliação dos eventos adversos relacionados à medicação no contexto hospitalar**. 175f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

ROQUE, K. E.; MELO, E. C. P. Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital público no estado do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.13, n.4, p.607-619, 2010.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, v.14, n.2, p.237-263, 1998.

ROZENFELD, S.; CHAVES, S. M. C.; REIS, L. G. C.; MARTINS, M.; TRAVASSOS, C.; MENDES, W.; ESTEVES, D. P.; CÉSAR, F. G. D.; ALMEIDA, R. L. V.; OLIVEIRA, S. S.; SILVA, C. M. F. P.; MASSAFERA, R. C. Efeitos adversos a medicamentos em hospital público: estudo piloto. **Revista de Saúde Pública**, v.43, n.5, p.887-890, 2009.

ROZENFELD, S.; GIORDANI, F.; COELHO, S. Eventos adversos a medicamentos em hospital terciário: estudo piloto com rastreadores. **Revista de Saúde Pública**, v.47, n.6, p.1102-1111, 2013.

ROZICH, J. D.; HARADEN, C. R.; RESAR, R. K. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. **Quality & Safety in Health Care**, v.12, n.3, p.194-200, 2003.

SANTOS, G. E. O. **Cálculo amostral on-line**. Disponível em: <<http://www.calculoamostral.vai.la>>. Acesso em: 18 ago. 2012.

SOUZA, T. T. **Morbidade e Mortalidade relacionadas a medicamentos**: revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais. 326f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

THOMAS, E. J.; PETERSEN, L. A. Measuring errors and adverse events in health care. **Journal of General Internal Medicine**, v.18, n.1, p.61-67, 2003.

UPTODATE Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/search>>. Acesso em: 27 nov. 2013.

VINCENT, C.; NEALE, G.; WOLOSHYNOWYCH, M, Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. **BMJ**, v.322, n.7285, p.:517-519, 2001.

WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. **ATC classification index with DDDs**. Oslo: World Health Organization, 2014 [online]. Disponível em: <[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)>. Acesso em: 26 set. 2014.

WHO-UMC.The **Uppsala Monitoring Centre**. Glossary of terms used in Pharmacovigilance. Disponível em: <<http://www.who-umc.org>>. Acesso em: 13 set. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The importance of Pharmacovigilance**: Safety Monitoring of medicinal products. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data World Health Organization, 2002. p.48.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **World Alliance for Patient Safety**. Geneva: World Health Organization (SW), 2004. Disponível em: <<http://www.who.int/patientsafety/worldalliance/en/>>. Acesso em: 17 set. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **About UMC**. Report from the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring Activities July 2012 - June 2013. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=96979&mn1=7347&mn2=7469>>. Acesso em: 26 set. 2014.

## APÊNDICES

## APÊNDICE 1

### FORMULÁRIO PARA COLETA DE RASTREADORES

#### 1. Identificação do paciente

N.º Prontuário:	Iniciais:	Sexo:	Idade:
Data de Internação: / / Hora:		Data de Alta: / / Hora:	
Tipo:		Tipo:	
Procedimento:			
Diagnóstico de internação (com n.º 1):			
Doenças associadas:			
Etilismo:	Tabagismo:	Obesidade:	Drogadição:
Alergia a medicamento: Qual:			

#### 2. Dados de monitoramento clínico (relatório de enfermagem)

Data																			
Glicemia cap.(<50)																			
P.A. (<90x60)																			

Obs.: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### 3. Registros de evolução clínica (relatórios de enfermagem)

Data																			
Sonolência																			
Náusea/vômito																			

#### 4. Descrição do Evento Adverso (evolução médica ou relatório de enfermagem)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5. UTI: ( ) Não ( ) Sim

Obs.: \_\_\_\_\_

6. Cirurgia: ( ) Não ( ) Sim Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Medicamentos utilizados \_\_\_\_\_

Intercorrências: \_\_\_\_\_

Data	Horário inicial	Horário final	Coletor

## 7. Medicamentos

[illegible]

Obs.: \_\_\_\_\_

## 8. Exames Laboratoriais

Exame									
<i>Clostridium difficile</i> (Fezes)									
Glicemia Jejum									
RNI (TAP)									
TTPA (s)									
Creatinina (mg/dL)									

Obs.: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Tempo final de coleta	Rastreador encontrado

## APÊNDICE 2

### FORMULÁRIO PARA COLETA DE EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO

1. Identificação do paciente: \_\_\_\_\_

2. Identificação do rastreador: \_\_\_\_\_

Código do rastreador (s) encontrado (s)	
---	--

3. Descrição do Evento Adverso

---



---



---



---

4. Medicamento(s) suspeito(s): \_\_\_\_\_

5. Classificação de Causalidade

Pergunta	Sim	Não	Não sabe	Resultado
Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0	
O evento clínico apareceu após a administração do medicamento suspeito?	+2	-1	0	
A reação desapareceu quando o medicamento suspeito foi descontinuado ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0	
A reação reapareceu quando o medicamento é readministrado?	+2	-1	0	
Existem causas alternativas (outras que não o medicamento) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	+2	0	
A reação reaparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0	
O medicamento foi detectado no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0	
A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose?	+1	0	0	
O paciente tem história de reação semelhante para o mesmo medicamento ou outro similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0	
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0	
Resultado final:				



Conclusão da Causalidade:

Definida: (Maior ou = 9)		Provável: (Entre 5 e 8)		Possível: (Entre 1 e 4)		Duvidosa: (Menor ou = 0)	
-----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	-----------------------------	--

6. Classificação da criticidade do desfecho:

Categoria	Desfecho	
E	Necessidade de tratamento ou intervenção e causou dano temporário	
F	Resultou no início ou prolongamento da hospitalização e causou dano temporário	
G	Resultou em dano permanente	
H	Necessidade intervenção para suporte a vida	
I	Contribuiu ou resultou na morte	

7. Resultado:

Evento adverso	Claramente presente ( )	Necessária análise secundária ( )
----------------	-------------------------	-----------------------------------

Data	Horário inicial	Horário final	Coletor

### **APÊNDICE 3**

#### **INSTRUMENTO ORIENTATIVO PARA COLETA DE RASTREADORES**

##### **1. Avaliação de dados eletrônicos no Sistema Informatizado Hospitalar (SIH):**

###### **1.1 Dados epidemiológicos/outros**

Módulo: internação; selecionar consulta internação (m): informar o registro do paciente. Preencher dados de identificação do paciente: sexo; idade; data entrada e saída; diagnóstico confirmado (n1), tipo de internação (emergência, cirúrgico, clínico, transferência), condições de alta (médica, óbito), unidade de internação. Ler resumo de alta e anotar descrição de evento adverso descrito

###### **1.2 Dados dos exames realizados:**

Módulo: Laboratório; Consulta exames: informar data da internação e registro do paciente. Confirmar nome do paciente. Anotar os resultados dos exames realizados

###### **1.3 Dados da prescrição médica:**

Módulo: Farmácia; Relatórios: medicamento; informar registro e data de internamento. Anotar medicamentos utilizados

##### **2. Avaliação de prontuários físicos**

###### **2.1 Conferir n.º do registro do prontuário e primeiro nome do paciente;**

###### **2.2 Anotar horário de início da coleta;**

###### **2.3 Ver no resumo de alta: anotações a caneta diferentes da informação digitada (procurar descrição de EA descritos ou sugeridos) e registrar;**

###### **2.4 Identificar comorbidades descritas; etilismo; tabagismo; obesidade alergia a medicamentos e registrar.**

###### **2.5 Procurar os gatilhos em:**

**2.5.1 Prescrições médicas:** Verificar medicamentos prescritos a caneta; Identificar se ocorreu suspensão abrupta de medicamento e registrar ("S" suspenso); Registrar se utilizou antiemético ("A" administrado); quando prescrito "se necessário", "sob ordem", "sob critério" e o medicamento for utilizado, registrar ("N" necessário)

**2.5.2 Relatórios de evolução da enfermagem:** Identificar e registrar se o médico foi chamado p/ avaliar paciente/ intercorrência. Registrar se teve descrição: sonolência duas vezes em 24 horas ou tontura; náusea ou vômito; hipotensão descrita

Registrar dados: Glicemia Capilar: abaixo de 50mg/dL (anotar o valor) e pressão arterial: abaixo de 90X60 (anotar o valor)

**2.5.3 Dados da evolução médica:** Identificar se tem descrição de intercorrência ou evento adverso descrito.

2.5.4 Relatórios de cirurgia: Anotar data da cirurgia e horário. Registrar: medicamentos utilizados; intercorrências; anotações de comorbidades; alergias.

2.6 Registra situações que podem indicar evento adverso;

2.7 Registrar horário de termino.

### 3. Lista dos gatilhos procurados

Código	O que?	Onde?	Como?
M1	<i>Clostridium difficile</i> Positivo	Ex. lab.: Fezes	Resultado: positivo
M2	Tempo (TTPA) > 100s	Ex. lab.: TTPA	Resultado: acima de 100 segundos
M3	Razão normalizada internacional (RNI)> 6	Ex. lab.: TAP (RNI)	Resultado: acima de seis
M4	Glicemia < 50	Ex. lab.(Glicemia) Rel. enf. (Glicemia)	Resultado de glicemia inferior a 50mg/dl
M5	Elevação creatinina sérica duas vezes do valor normal	Ex. labor.: Creatinina	Resultado acima de 1,5 (valor normal: 0,57 a 1,11) valor superior a 0,5mg/dl variações entre duas medidas consecutivas, independente se estarem dentro da normalidade
M6	Fitomenadiona	Prescrição médica	Medicamento administrado
M7	Difenidramina	Prescrição médica	Medicamento administrado
M8	Flumazenil	Prescrição médica	Medicamento administrado
M9	Naloxona	Prescrição médica	Medicamento administrado
M10	Antiemético (Metoclopramida, ondansetrona, alizaprida) Náusea /vômito	Prescrição médica Relatório de enfermagem	Medicamento administrado, descrição de presença de náusea ou vômito
M11	Sedação excessiva, hipotensão	Relatório de enfermagem Dados da evolução clínica	Registro de intercorrência: Sonolência (quando descrito duas vezes em 24h) Hipotensão (valor de PA igual ou inferior a 90/60mmHg ou escrito hipotensão).
M12	Suspensão abrupta de medicamento	Prescrição médica, Rel. enfermagem, Dados da evolução clínica	Registro de suspensão quando fora do curso normal de tratamento (excluir s/n, critério médico ou falta)
M13	Transferência p/ UTI	Dados de internação/transferências	Descrição de intercorrência

**APÊNDICE 4**  
**INSTRUMENTO ORIENTATIVO PARA A IDENTIFICAÇÃO**  
**DE EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO**

O que?	Evidência do EAM	Onde?	Porque?
M1 <i>Clostridium difficile</i> Positivo nas fezes	Utilizou múltiplos antimicrobianos? (Aparecimento de colite assoc. ao uso)	Presc. médica Rel. enfermagem Evolução clínica Outros doc.	Utilizou antimicrobiano?
M2 Tempo de protrombina parcialmente ativada (TTPA) > 100s	Teve: sangramento Queda de hemoglobina Hematócrito baixo ou sangue positivo nas fezes Contusões excessivas, sangramento gastrointestinal, AVC hemorrágico, hematomas grandes	Presc. médica Exame labor. Rel. enfermagem Evolução clínica Outros doc.	Utilizou anticoagulante? (Heparina, enoxaparina)
M3 Razão normalizada internacional (RNI) > 6	Hemorragia ou diminuição da hemoglobina, transfusão; Necessidade de Prescrição/Aumento do medicamento anticoagulante	Requisições de sangue Prescrição médica	Usou varfarina
M4 Glicemia < 50mg/dL	Sintomas de letargia e tremores, síncope; Administração de glicose (oral ou EV)	Presc. médica Exame labor. Rel. enfermagem Evolução clínica Outros doc.	Usou insulina ou hipoglicemiante oral
M5 Elevação creatinina sérica 2x valor normal	Foi realizada intervenção para corrigir problemas renais	Presc. médica Exame labor. Rel. enfermagem Evolução clínica Outros doc.	Usou aminoglicosídeos, diuréticos, anti-hipertensivos; medicamento nefrotóxico
M6 Fitomenadiona	Foi usado como resposta ao TAP ou RNI elevado Teve hemorragia, hematócrito baixo ou sangue positivo nas fezes Contusões excessivas, sangramento gastrointestinal, AVC hemorrágico, hematomas grandes	Exame labor. Rel. enfermagem Evolução clínica	Usou anticoagulante
M7 Difenidramina	O paciente fez reação alérgica? Excluir como pré-medicação ou p/ alergias sazonais	Presc. médica, Ex. labor Rel. enfermagem Evolução clínica	Tratamento de EAM

O que?	Evidência do EAM	Onde?	Porque?
M8 Flumazenil	Fez hipotensão grave Sedação acentuada prolongada	Presc. médica Rel. enfermagem Evolução clínica	Usou benzodiazepínico
M9 Naloxona	Ocorreu sobredosagem de narcótico (Opióides)	Presc. médica Rel. enfermagem Evolução clínica	Usou narcótico
M10 Antiemético Náusea Vômito	Resultado da toxicidade do medicamento ou sobre dosagem, particularmente em pacientes com função renal comprometida	Presc. médica Ex. labor.  Rel. enfermagem Evolução clínica	Usou teofilina. Usou digitalico Usou narcótico (usou antiemético uma hora após adm. de narcótico e continuou usando narcótico sem antiemético não considerar EAM
M11 Sedação excessiva, hipotensão	Ficou muito sedado, fez hipotensão, letargia ou queda	Presc. médica Rel. enfermagem Evolução clínica	Usou relaxante ou sedativo, analgésico
M12 Suspensão abrupta de medicamento	Anotação na prescrição, interrupção atípica, não considerar fim de tratamento	Presc. médica Rel. enfermagem Evolução clínica	Apresentou EAM
M13 Transferência UTI	Agravamento do quadro clínico atribuída a medicamento	Dados da internação	EAM

Questões importantes:

1. Quando vômito é um evento adverso: uma vez ou ao longo de quatro horas;

Um ou dois episódios mesmo com tratamento não é considerado evento adverso, mas quando requer tratamento, mas náuseas e vômitos prolongados, redução da ingesta oral ou quando interfere no progresso pós-operatório é EAM.

Saber qual medicamento causou o vômito às vezes é difícil, a menos que ele seja descontinuado e parou a náusea

Um medicamento pode causar mais de um evento adverso conta como: um EAM.

2. Importante: se a intervenção foi necessária: Ocorreu dano
3. Alguns pacientes mesmo diante de gatilhos positivos não apresentam problemas Ex.: Não apresentar hemorragia com INR maior que 6
4. Nem todos os EA tem gatilhos
5. Nem todos os gatilhos tem EA
6. Pode ser identificado um gatilho positivo e evidenciar um evento adverso e não identificar quem/ o que causou
7. Intervenção para sustentar a vida dentro de cerca de uma hora para classificar gravidade categoria H
8. Internações dentro de um período de 30 d, devido ao mesmo diagnóstico foi considerado re-internação e foi contabilizado como um único período de internação.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1

### LISTAS DE RASTREADORES 2004 E 2007

#### LISTA DE RASTREADORES PUBLICAÇÃO 2004

<b>T1</b>	Diphenhydramine (Benadryl)	<b>T10</b>	PTT > 100 seconds
<b>T2</b>	Vitamin K (Aqua-mephyton)	<b>T11</b>	INR > 6
<b>T3</b>	Flumazenil (Romazicon)	<b>T12</b>	WBC < 3,000
<b>T4</b>	Anti-emetics (Inapsine, Zofran, Phenergan, Vistaril, Compazine, Reglan)	<b>T13</b>	Platelet Count < 50,000
<b>T5</b>	Naloxone (Narcan)	<b>T14</b>	Digoxin Level > 2
<b>T6</b>	Anti-diarrheals (diphenoxylate/Lomotil, loperamide/Imodium, Kaopectate)	<b>T15</b>	Rising Serum Creatinine
<b>T7</b>	Sodium Polystyrene (Kayexalate)	<b>T16</b>	Over-sedation/lethargy/fall/hypotension
<b>T8</b>	Serum glucose < 50	<b>T17</b>	Rash
<b>T9</b>	C. difficile positive	<b>T18</b>	Abrupt Cessation of Medication
		<b>T19</b>	Transferred to a Higher Level of Care

FONTE: IHI

#### LISTA DE RASTREADORES PUBLICAÇÃO 2007

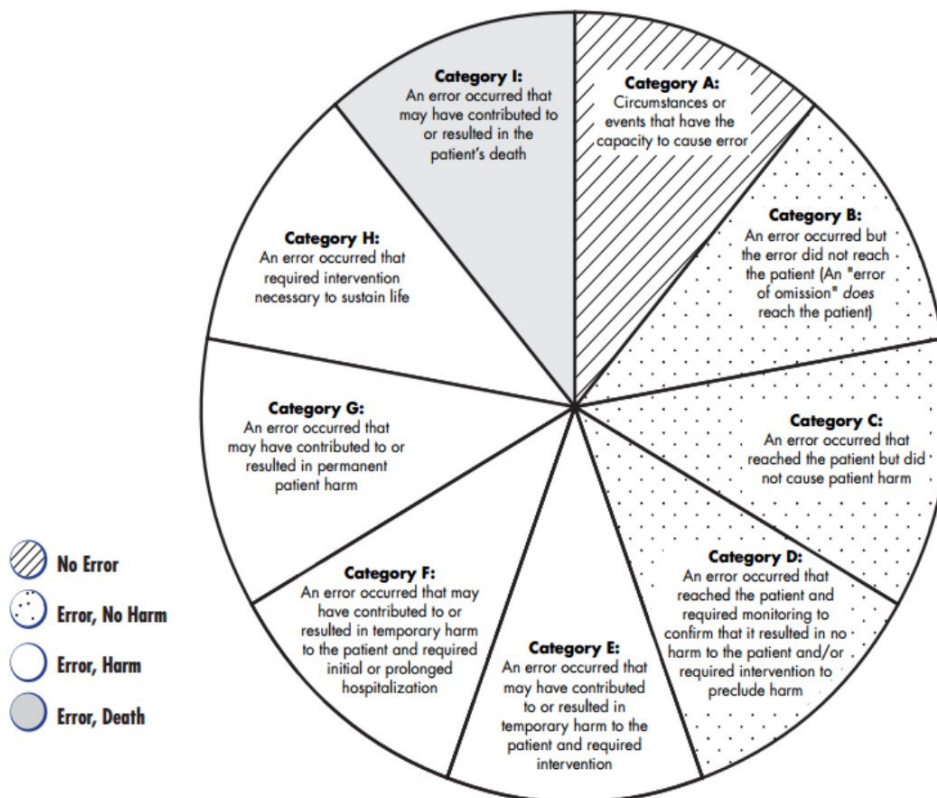
Medication Module Triggers		+ Event Description and Harm Category (E-I)	
M1	<i>Clostridium difficile</i> positive stool		
M2	Partial thromboplastin time greater than 100 seconds		
M3	International Normalized Ratio (INR) greater than 6		
M4	Glucose less than 50 mg/dl		
M5	Rising BUN or serum creatinine greater than 2 times baseline		
M6	Vitamin K administration		
M7	Benadryl (Diphenhydramine) use		
M8	Romazicon (Flumazenil) use		
M9	Naloxone (Narcan) use		
M10	Anti-emetic use		
M11	Over-sedation/hypotension		
M12	Abrupt medication stop		
M13	Other		

FONTE: IHI

## ANEXO 2

### CATEGORIZAÇÃO DE ERROS DE MEDICAÇÃO NCC MERP

### NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors



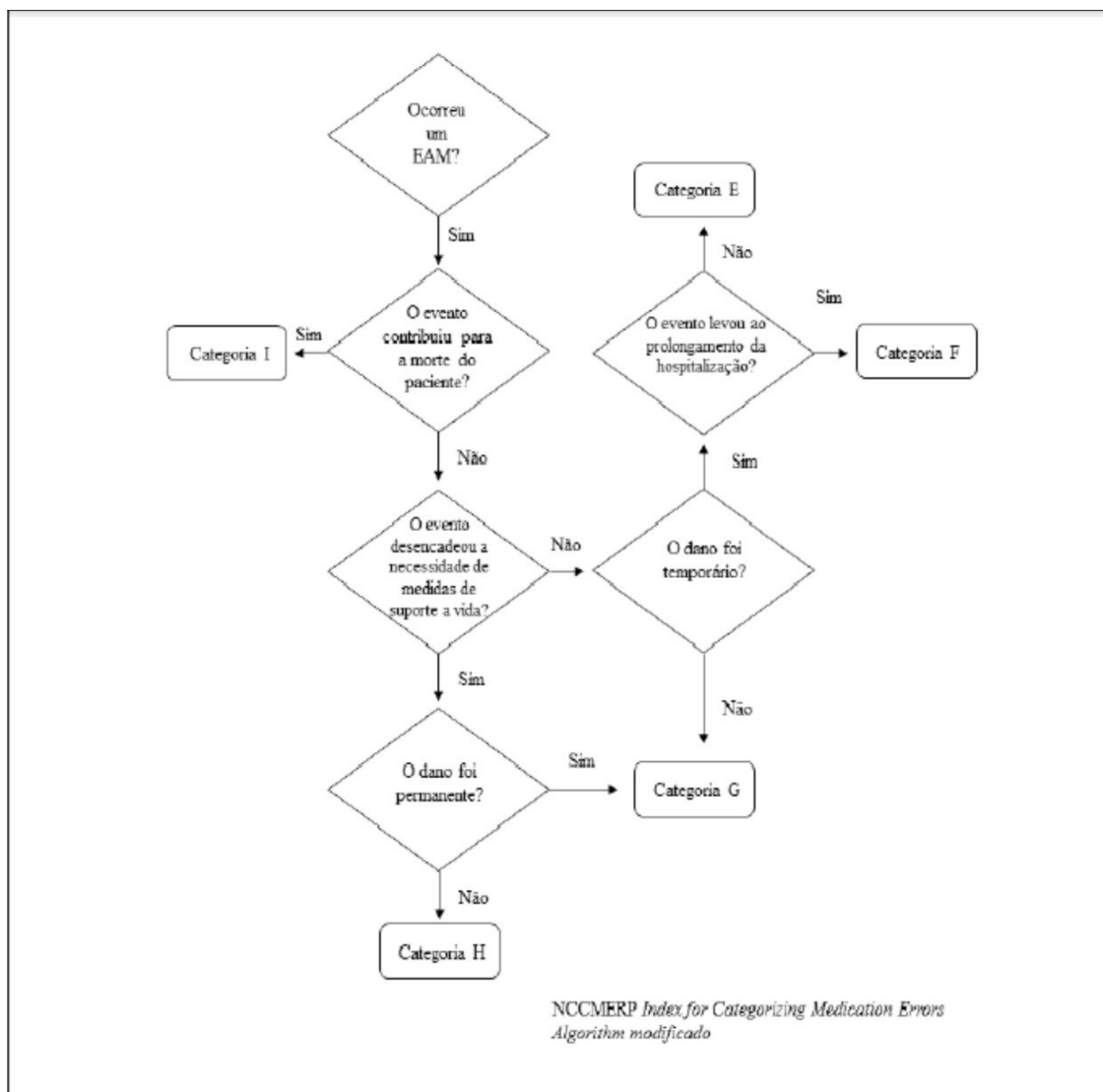
© 2001 National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. All Rights Reserved.

FONTE: Disponível em: <http://www.nccmerp.org/pdf/indexBW2001-06-12.pdf>



### ANEXO 3

#### FLUXOGRAMA PARA CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE



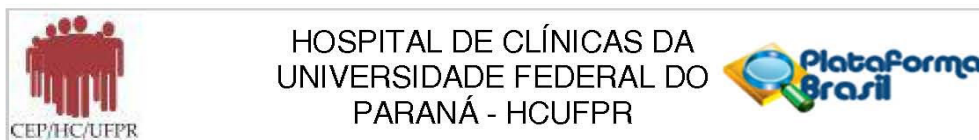
#### CATEGORIA

- E - Ocorreu dano temporário e houve necessidade de intervenção.
- F - Causou dano temporário que resultou no início ou prolongamento da Hospitalização.
- G - Ocorreu dano permanente ao cliente.
- H - Foi necessária a intervenção para suporte a vida.
- I - Contribuiu ou resultou na morte do paciente

FONTE: NCC MERP, 2001 (Modificado)

## ANEXO 4

### PARECER CONSUBSTÂNCIADO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



#### PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DA FREQUENCIA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITARIO

**Pesquisador:** Cleni Veroneze

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 08260612.5.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DA NOTIFICAÇÃO

**Tipo de Notificação:** Envio de Relatório Final

**Detalhe:**

**Justificativa:** Considerando a finalização da pesquisa, envio relatório contendo os principais

**Data do Envio:** 10/01/2015

**Situação da Notificação:** Parecer Consubstanciado Emitido

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 972.592

**Data da Relatoria:** 18/01/2015

##### Apresentação da Notificação:

Trata-se da apresentação do relatório final da pesquisa.

##### Objetivo da Notificação:

Informar que as etapas da pesquisa foram concluídas e apresentar os resultados obtidos.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa não apresentou riscos consideráveis.

Com relação aos benefícios, os resultados obtidos demonstram a viabilidade da metodologia a ser aplicada, a qual visa a identificação de eventos adversos a medicamentos apresentados por pacientes internados através de rastreadores.

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória  
**UF:** PR      **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041      **Fax:** (41)3360-1041      **E-mail:** cep@hc.ufpr.br